Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen über das Auftreten von Amyloiderkrankungen bei Eingeborenen aus DAKAR (Senegal)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carola Länge
aus Lörrach

1969

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547613_0050

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen
Direktor: Professor Dr. med. Dr. h. c. H. E. Bock

Untersuchungen über das Auftreten von Amyloiderkrankungen bei Eingeborenen aus DAKAR (Senegal)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Carola Länge
aus Lörrach

1969

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Professor Dr. med. J. Hirschmann

1. Berichterstatter: Professor Dr. med. H.-P. Missmahl
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Dr. h.c. H.E. Bock

FOTODRUCK PRÄZIS Barbara v. Spangenberg KG • Tübingen

Für die bereitwillige Überlassung des Themas und die wertvolle Unterstützung bei der Bearbeitung bin ich Herrn Prof. Dr. H.-P. Missmahl zu großem Dank verpflichtet. Herrn Dr. Michel Fernex (Tropenmed. Institut BASEL) danke ich für die freundliche Überlassung des Materials.

INHALT

Einleitung 1
Geschichtlicher Überblick über die
Amyloidforschung - sekundäre Amyloidose 2
primäre Amyloidose
Familiäre Amyloidosen 10
Pathogenese der Amyloidosen 11
Nachweis der Amyloidosen 14
Einteilung der Amyloidosen 16
Statistische Untersuchungen über die
Häufigkeit der Amyloidosen 21
Eigene Untersuchungen und Ergebnisse 29
Diskussion 69
Zusammenfassung 82
Literaturverzeichnis 84

I. EINLEITUNG.

Verfolgt man die Amyloidforschung bis zu ihrem Ursprung zurück, so gelangt man zu VIRCHOW [127-132], der 1853 den Namen für diese Erkrankung prägte. Vorher schon beschrieb ROKITANSKI [106] diese speckigen Ablagerungen in Milz, Leber und Nieren, ohne einen eigenen Namen dafür zu prägen. Lange Zeit brachte man die Amyloidose immer in Verbindung mit chronischen Eiterungen, bis SOYKA [121] 1876 17 Amyloidfälle fand, bei denen er keine Grundkrankheit nachweisen konnte, und die sich dadurch auszeichneten, daß besonders das Herz amyloid entartet war und alle Patienten ein höheres Lebensalter erreicht hatten.

Die Diagnose einer Amyloidose konnte immer erst postmortal gestellt werden, da es für diese Erkrankung keine typischen Kennzeichen gab. Erst durch BENNHOLD [12], der 1922 die nach ihm benannte Kongorotprobe einführte, konnte eine Diagnose intravitam gestellt werden. Diese Probe ist aber nur ein eindeutiges Erkennungsmittel für schwere Amyloidosefälle und insbesondere für massives Leberamyloid. Kleinere Amyloidablagerungen lassen sich bis heute zu Lebzeiten nur sicher durch bioptische Untersuchungen und spezifische Färbungen nachweisen. Mit Hilfe der polarisationsmikroskopischen Untersuchung gelang es dann MISSMAHL [85], MISSMAHL und GAFNI [90], GAFNI et al. [41], die verschiedenen Amyloidoseformen den jeweilig befallenen Bestandteilen des Bindegewebes zuzuordnen und bereits den Beginn einer Amyloidose zu erfassen.

In der vorliegenden Arbeit soll durch polarisationsoptische Untersuchung kongorotgefärbter histologischer Präparate das Vorkommen von Amyloiderkrankungen bei Negern aus DAKAR (SENEGAL) nachgewiesen werden. Gleichzeitig soll festgestellt werden, welche Arten der Amyloidose dort überhaupt vorkommen und ob ein bestimmter Typ vorherrscht.

GESCHICHTLICHER ÜBERBLICK ÜBER DIE AMYLOIDFORSCHUNG.

Der Name Amyloid wurde, wie man bisher glaubte, 1853 von VIRCHOW [127] geprägt. Aber schon 1839 führten VOGEL und SCHLEIDEN [133] die Bezeichnung Amyloid in die Literatur ein für eine Substanz, welche sie in den Zellwänden der Pflanzen nachwiesen und welche eine positive Jodreaktion gab. VIRCHOW hielt die Amyloidsubstanz, die eine positive Jodschwefelsäurereaktion gab, für einen der Zellulose nahestehenden Stoff. Diesen Stoff, der dem Gewebe ein homogenes glasig-durchscheinendes Aussehen gab, fand er im Nervensystem, in den Milzfollikeln und -Arterien, in den Leberzellbalken und in den Nierenglomerula und -Arterien. Er stellte auch fest, daß er nie in der Lunge vorkam. Die Ursache für die Amyloidbildung sah er in einer konstitutionellen Störung und die Amyloidbildung hielt er für eine Zellulosemetamorphose der Zelle (VIRCHOW [130, 128]). Als Krankheiten, die diese Erkrankung begleiteten, fand er chronisch-ulcerative Zustände (VIRCHOW [128]) und insbesondere "langwierige erhebliche Erkrankungen des Knochensystems"; ebenso erkannte er auch, daß die oben genannten Organe stets gemeinsam befallen werden (VIRCHOW [131]).

Aber schon 1842 beschrieb ROKITANSKI [106] in seinem "Handbuch der pathologischen Anatomie" dieselben Veränderungen wie später Virchow, nur ohne einen Namen dafür zu prägen. Er sprach von einer Speckleber und erkannte im Leberparenchym eine "albuminöse, durchscheinende speckähnliche Substanz, die mit konstitutionellen Leiden der Vegetation, namentlich Scrophulose, Rachitis, Syphilis und Merkurialkachexie vorkommt und sich mit allgemeiner Kachexie entwickelt". Dieselben speckigen Infiltrate fand er auch in der Milz und bei einer bestimmten Form der Bright'schen Nierenerkrankung in der Niere. Die Niere bekam dadurch ein marmoriertes Aussehen mit speckig-wächsernem Glanz.

Schon bald begann der Streit um die chemische Natur dieser neu gefundenen Ablagerung. Während VIRCHOW [128] sie

für einen der Zellulose nahestehenden Stoff hielt, stellten FRIEDREICH und KEKULE [38] 1859 die Behauptung auf, daß es sich bei Amyloid um eine eiweißähnliche Substanz handelt, die 53,58 % Kohlenstoff, 7,0 % Wasserstoff und 15,04 % Stickstoff enthalte. Auch JÜRGENS [55] beschäftigte sich mit dem Nachweis von Amyloid und fand dabei 1875 zum 1. Mal auch einen Befall des Herzens sowie der Media der Arterien. 1 Jahr später fand SOYKA [121], der 2860 Sektionen mit dem Anilinfarbstoff Jodviolett untersuchte und dabei eine Amyloidosehäufigkeit von 3,6 % feststellte, 17 Fälle mit amyloider Entartung des Herzens bei nur sehr geringem Befall der anderen Organe. Aus der Krankengeschichte ergab sich kein Anhalt für die Ursache der Amyloidose. Diese Form der Amyloidose trat meist in höherem Lebensalter auf; er berichtete so über eine 80jährige Frau, die an den Folgen der Amyloidose starb. Die Amyloidose als Folge von chronischen Erkrankungen wie Tuberkulose, Syphilis, chronischen Knochenaffektionen und Geschwüren kann, wie SOYKA [121] erkannte, völlig symptomlos verlaufen, wenn sie sich nur gering entwickelt. Sie führt jedoch zum Tode, wenn sie sich rasch über viele Organe ausbreitet.

Die Amyloidforschung fand immer höheres Interesse, und schon 1897 versuchte LUBARSCH [75] zum ersten Mal, Amyloidose experimentell zu erzeugen. Es gelang ihm, bei Kaninchen mit Staphylokokkeneiter Ablagerungen im Gewebe hervorzurufen, die von menschlichem Amyloid optisch und chemisch keine Abweichung zeigten.

M. B. SCHMIDT [111] vertrat 1904 in seinem Referat über Amyloid die Ansicht, daß dieser Stoff bei sekundärer generalisierter sowie bei lokaler Amyloidose substantiell gleichartig ist. Die Amyloidbildung hält er für einen fermentativen Gerinnungsprozeß, der außerhalb der Zellen in den Gewebsspalten zur Abscheidung der Substanz führt.

Ein weiterer Fortschritt in der Amyloidforschung gelang 1922 BENNHOLD [12], der durch die intravenöse Einverleibung 1%iger wässriger Kongorotlösung und anschließender Messung der Ausscheidung eine Möglichkeit fand, die Amyloidose schon intra vitam zu diagnostizieren. Leider waren

diese Ergebnisse nur verbindlich bei massiver Leberamyloidose. Die auf ihn zurückgehende Färbung histologischer Schnitte mit Kongorot ist bis heute noch die wichtigste histologische Amyloidfärbung (BENNHOLD [13]).

JACOBI et al. [53] fanden 1945 für die sekundäre Amyloidose, deren Hauptursache die Lungentuberkulose ist, ein Verhältnis Männer zu Frauen = 66 : 34. Die Erkrankung tritt nach ihrer Meinung meistens im frühen Lebensabschnitt auf, was durch das zeitliche Auftreten der Tuberkulose bedingt ist. 1948 stellte TERBRÜGGEN [125] die Behauptung auf, daß sich je nach Grundkrankheit das Amyloid an verschiedenen Stellen der einzelnen Organe ablagert und nannte den perikapillären periglandulären Ablagerungstyp Sagomilztyp und den arteriellen Typ Schinkenmilztyp. Der Sagomilztyp, bei dem in der Milz die Follikel sowie die Pinselarterien Amyloid enthalten und in der Leber die Dissé'schen Räume amyloidhaltig sind, zeigt in der Niere Amyloid entlang der intertubulären Kapillaren. Dieser Sagomilztyp kommt meist in jugendlichem Alter vor und seine Hauptursache ist eine exsudative Tuberkulose. Erst wenige Wochen vor dem Tod tritt klinisch ein nephrotisches Syndrom aber nie Zeichen für Niereninsuffizienz auf. TERBRÜGGEN [125] macht für den Sagomilztyp einen massiven Gewebszerfall mit erheblicher Antigeneinschwemmung ins Blut verantwortlich. Infolge des Antigenüberschusses kommt es am Ort der Antikörperbildung, also im RES, zur Amyloidablagerung, da das überschüssige Antigen mit dem gebildeten Antikörper sofort eine Präzipitation gibt. Der Schinkenmilztyp kommt hauptsächlich bei Osteomyelitis, Bronchiektasen und chronisch-produktiver Tuberkulose, also bei lange dauernden Grundkrankheiten vor. Klinisch beherrscht die Niereninsuffizienz mit Urämie das Krankheitsgeschehen. Durch die chronischen Eiterungen sollen blutfremde Abbaueiweiße entstehen, die in die Blutbahn gelangen. Der Körper bildet gegen diese Abbauprodukte Antikörper. Bei Antikörperüberschuß geschieht die Absättigung nicht am Ort der Antikörperbildung sondern weiter in der Peripherie in der Wand der kleineren Arterien. Deshalb bleibt beim Schinkenmilztyp das RES frei von Amyloid.

ROTH [109] stellte 1953 über die Häufigkeit der sekundären Amyloidose statistische Untersuchungen an und fand von 1900 - 1928 in 1,2 % der Todesfälle eine Amyloidose, in den Jahren 1929 - 1950 aber nur in 0,48 %. Er erklärte diesen Rückgang der Amyloidose mit der Abnahme der Tuberkulose und der chronischen Eiterungen.

Die Amyloidose ist auch häufig kombiniert mit malignen Tumoren (MILLS [81], AZZOPARDI et al. [6]). Insbesondere treten multiples Myelom, Morbus Hodgkin und Nierencarcinom auf. In allen Berichten von Amyloidose bei malignen Neoplasmen herrscht klinisch die Nierenerkrankung vor, und der wichtigste Hinweis für sie ist die Proteinurie (MILLS [81]). Die Amyloidablagerungen bevorzugen in ihrer Verteilung die parenchymatösen Organe wie andere Formen der sekundären Amyloidose. Unter den Carcinomen, die mit Amyloidose kombiniert sind, sind 25 % Nierencarcinome (AZZOPARDI et al. [6]). Eine Ausnahme macht nur die Amyloidose bei multiplem Myelom, die in 5 - 15 % der Plasmocytomfälle vorkommt (MILLS [81], AZZOPARDI et al. [6]). Hier lagert sich das Amyloid nach dem primären Typ ab. Die erste Beschreibung von multiplem Myelom und Amyloiderkrankung wurde 1904 von ASKANAZY [3] veröffentlicht. Auch MAGNUS-LEVY [77], der 19 von ihm aus der Literatur gesammelte Fälle veröffentlichte, fand Beziehungen zwischen Paramyloidose und multiplem Myelom. Er vermutete, daß im Bence-Jones-Eiweiß die Muttersubstanz des Amyloids liege.

Die Hauptursachen der sekundären Amyloidose waren Syphilis, Tuberkulose, Lepra und unspezifische chronische Infekte. Diese Erkrankungen werden als Folge der Antibiotikatherapie seltener und die idiopathischen und genetischen Formen gewinnen mehr Interesse. Schon allein dadurch, weil man heute nicht nur bei chronischen Erkrankungen nach Amyloidablagerungen sucht, findet man diese oben genannten Formen häufiger. Aus diesem Grunde möchte ich auch einen geschichtlichen Überblick über die Entwicklung der Paramyloidose geben.

WILD [134] veröffentlichte 1886 einen Fall von Amyloidose, der zu den von SOYKA [121] beschriebenen Fällen ohne nachweisbare Grundkrankheit paßt und bei dem sich in Herz, Darm, Zunge, Peritoneum, Harnblase und Lunge Amyloid nachweisen läßt, während Milz, Leber und Niere völlig verschont sind. Bei diesem ersten genau beschriebenen "Paramyloidosefall" lagert sich die amyloide Substanz in dem intermuskulären Bindegewebe des Herzens ab und als Folge atrophieren die Herzmuskelfasern sekundär. Er erkannte damals schon eine enge Beziehung zwischen Bindegewebe sowie Gefäßsystem und der amyloiden Ablagerung. Durch seine sehr genauen Beobachtungen stellte er fest, daß nur die Media und die Adventitia der Gefäße amyloidhaltig sind, während die Intima frei bleibt.

Auf die klinischen Symptome geht 1902 STEINHAUS [122] in einem Bericht von einem weiteren Paramyloidosefall ein. Im Vordergrund standen Herzbeschwerden und Magen-Darm-Störungen; eine Grundkrankheit für diese Amyloidose konnte auch er nicht nachweisen. Bei der Sektion wurde ein vergrößertes Herz, das im Schnitt ein homogenes, glasiges Aussehen hatte, gefunden. Amyloid konnte im Herz, Magen und Darm nachgewiesen werden. In den nächsten Jahren beschäftigten sich BENEKE und BÖNNING [10], BENEKE [11] und KANN [57] mit dem Auftreten der lokalen Amyloidose des Herzens. Ihnen fiel wiederum auf, daß stets ältere Personen betroffen waren und sich nie eine Grundkrankheit nachweisen ließ. Außerdem bemerkten sie, daß besonders zwischen den Herzmuskelnfasern, die zur Inanitionsatrophie kommen, Amyloid abgelagert war und weiterhin die großen Venen häufiger als die Arterien befallen waren.

1929 beschrieb LUBARSCH [76] 3 Fälle von Paramyloidose und stellte hier sämtliche Kriterien zusammen, in denen sie sich von der typischen sekundären Amyloidose unterscheidet. Er fand eine Bevorzugung von Herz, Lunge und Muskulatur und starke Beteiligung der kleineren und mittleren Schlagadern. Die Ablagerungen sind häufig knotenförmig. Die Milz, Niere, Nebenniere und Leber bleiben von den Ablagerungen fast völlig verschont und Grundkrankheiten lassen sich auch keine

nachweisen. Weiterhin treten Abweichungen in dem färberischen Verhalten des Amyloids auf. Früher wurde nur bei chronischen Krankheiten nach Amyloid gesucht. Die Paramyloidose wurde, da sie keine konstanten klinische Leitsymptome zeigte, für sehr selten gehalten. Dies änderte sich bald und machte sie zu einem beliebten Forschungsobjekt. STRAUSS [123] war der Meinung, daß zur Entstehung der Paramyloidose ein hohes Lebensalter - er fand ein Durchschnittsalter von 57 Jahren - nötig sei. Eine geschlechtliche oder berufliche Disposition konnte er nicht finden. Außerdem hielt er für ihre Entstehung eine Mesenchymschädigung, evt. durch Alkohol, zur Voraussetzung. PEARSEN et al. [98] fand 1941 unter 12 356 Autopsien eine Häufigkeit von 0,016 % primäre systematisierte Amyloidosen. Unter diesen Sektionen waren auch 7 615 Neger, bei denen er in 0,026 % eine primäre systematisierte Amyloidose fand.

KALBFLEISCH [56] sieht bei der atypischen Amyloidose ein vergrößertes Herz als Kennzeichen für Herzamyloid an. Auch LINDSAY [73] beschrieb 1946 43 Fälle von primärer Amyloidose, bei denen 39 Amyloidablagerungen im Herz hatten. Klinisch herrscht eine therapierefraktäre Herzinsuffizienz vor, die durch mehrere Faktoren bedingt sein kann:

1. durch Amyloidablagerungen in den Pulmonalgefäßen und Alveolen, was ein chronisches Cor pulmonale bedingen kann,
2. durch Ablagerungen in den Herzgefäßen,
3. durch diffuse oder knotige Ablagerungen im Interstitium des Herzmuskels, mit oder ohne Faseratrophie,
4. durch peri- und endokardiale Ablagerungen.

Im Jahre 1948 beschrieb KING [59] 6 Fälle mit Herzamyloid im Alter zwischen 83 und 93 Jahren. Klinisch stand eine Arteriosklerose im Vordergrund, und die Amyloidablagerungen, die immer sehr diskret und nur im Interstitium des Herzmuskels waren, stellten stets einen Nebenbefund dar. Auch JONES und FRAZIER [54] erkannten, daß die primäre cardiovasculäre Amyloidose das höhere Lebensalter bevorzugt. Sie sahen keinen Unterschied in der Amyloidosehäufigkeit zwischen Geschlechtern und verschiedenen Rassen. Sie fanden

unter 600 Autopsien 2,33 % primäre atypische Amyloidosen; betrachteten sie nur die Patienten über 50 Jahre, so stieg der Prozentsatz auf 3,47 %.

Sehr ausgiebige Untersuchungen über isolierte Herzamyloidosen stellte HÜSSELMANN [52] an. Er berichtete von 40 Amyloidfällen bei 601 Untersuchungen. 50 % seiner amyloidkranken Patienten waren über 70 Jahre alt, und er glaubt, daß etwa 15 % der Männer und etwa 10 % der Frauen über 70 Jahre an Herzamyloidose leiden. ELIOT et al. [36] sammelten 1961 20 eigene Fälle von Herzamyloidose, die alle erst postmortal diagnostiziert wurden. Unter diesen Patienten, die alle über 70 Jahre alt waren, war auch ein 76jähriger stark unterernährter Neger, dessen Herz 1090 gr wog. Dieses war das höchste Herzgewicht bei Amyloidose, das je in der Literatur beschrieben wurde.

Auch in Portugal fanden COELHO und PIMENTHEL [25] neben einer familiär auftretenden neuropathischen Form der Paramyloidose eine cardiopathische Form, die von schwerer Herzinsuffizienz begleitet ist.

Die senile, also das Alter bevorzugende Amyloidose des Herzens sahen LEE und KAUFMANN [62] sowie SYMMERS [124] im Gegensatz zu BUERGER und BRAUNSTEIN [16] als eine Spielart oder als Anfangsstadium der generalisierten Paramyloidose an. Mit dem Auftreten der Amyloidose im Alter befaßte sich SCHWARTZ et al. [116, 118, 120] sehr ausgiebig. Unter 40 Fällen, die systematisch auf Herzamyloid untersucht wurden, fand er in 20 von 29 Fällen bei Patienten zwischen 60 und 93 Jahre Amyloid. Dagegen war bei den 11 jüngeren Patienten das Herz nur 4 Mal befallen. (SCHWARTZ et al. [119]). Als Zeichen einer im Alter auftretenden Stoffwechselunordnung findet man nicht nur im Herzen sondern auch in Aorta, Gehirn und Langerhans'schen Inseln des Pankreas Amyloid. Bei vielen Fällen von präseniler und seniler Demenz zeigen sich meningocerebrale und besonders corticale Amyloiddegenerationen (SCHWARTZ [116, 117], SCHWARTZ et al. [119]). In 3 Jahren untersuchte SCHWARTZ [120] 350 Fälle, darunter waren einige Patienten mit seniler und präseniler Demenz. Bei den

Patienten über 60 Jahre fand er in 89,5 % Amyloid in Herz, Aorta, großen Arterien, Pancreasinseln und Gehirn. Häufig hatten die Patienten mit Inselamyloid auch gleichzeitig einen Altersdiabetes. SCHWARTZ [120] hält das Auftreten des Diabetes nicht für die Folge der Inselamyloidose, sondern erklärt Inselamyloid und Diabetes als verschiedene Manifestation einer noch unbekannten Grundkrankheit. Ebenso ist das gleichzeitige Auftreten von Amyloid in Herz, Gehirn und Pancreas das Zeichen für eine allgemeine metabolische Unordnung, die im Alter auftritt. Die Amyloidose des ZNS kann nicht als spezielle Erkrankung des hohen Alters angesehen werden. Das erhöhte Auftreten ist dadurch zu erklären, daß die Leute länger überleben und somit exogenen Einflüssen länger ausgesetzt sind. Die Amyloiddegeneration im Gehirn, Herz und Langerhans'schen Inseln kommt stets zusammen vor, nur beginnt sie nicht in all diesen Organen gleichzeitig. Nur wenn ein Patient lange genug am Leben bleibt, sind alle 3 Organe befallen. Nach SCHWARTZ [117] ist die Altersamyloidose die häufigste Krankheit; ihr kann niemand entrinnen, wenn er nur lange genug lebt. Neben den oben genannten Organen kommt Altersamyloid auch in der Hypophyse, Nebenniere und großen Gefäßen vor. MISSMAHL [92] berichtet von kleinen Amyloidherden - sog. Mikrodeposits - in der Hypophyse eines 70jährigen Mannes. Hier herrscht eine enge Beziehung zwischen den Amyloidablagerungen und den kollagenen Bindegewebsfasern sowie den Fibroblasten. Durch polarisationsoptische Untersuchungen von 100 Autopsien bei 70 - 90jährigen, konnte er mit Kollegen am Tel-Hashomer-Hospital in 36 % kleine umschriebene Amyloidablagerungen nachweisen. RAVID et al. [103] mißt ihnen als Einzelherde keine wesentliche klinische Bedeutung zu, solange sie klein sind. Sie gewinnen erst an Interesse, wenn sie gehäuft vorkommen, wie dies manchmal im Herzen der Fall ist (MISSMAHL [92]). Diese "Mikrodeposits", die das höhere Alter bevorzugen, treten vorwiegend in Organen mit innerer Sekretion sowie in pathologisch veränderten Organen auf. Diese Amyloidablagerungen sind nicht die Ursache dieser Krankheit, sondern die Folge eines lokalen pathologischen Prozesses. (RAVID et al. [103]).

FAMILIÄRE AMYLOIDOSEN

Die erste familiäre Paramyloidose wurde 1932 von OSTERTAG [97] veröffentlicht. 1942 beschrieb WOHLWILL [135] in Lissabon eine atypische Form der Amyloidose mit bevorzugtem Amyloidbefall des peripheren Nervensystems. Es stellte sich später heraus, daß dieser neuropathische Typ mit erblich dominierendem Charakter, der die Fischereibevölkerung des portugiesischen Dorfes "Povea de Varzim" befällt, in Portugal gehäuft vorkommt (ANDRADE [2]). Stets zeigt sich dasselbe klinische Krankheitsbild. Die Krankheit, die beide Geschlechter zwischen 20 und 30 Jahren befällt, nimmt einen langsamen progressiven Verlauf und endet nach einigen bis 10 Jahren stets tödlich. Die Störungen, die hauptsächlich die unteren Gliedmaßen befallen, werden durch die Schädigung peripherer Neurone hervorgerufen (Sensibilitätsverlust, Paresen, Muskelatrophien, trophische Veränderungen). Weiterhin treten Verdauungsstörungen, Durchfall und bei Männern Impotenz auf. Der Befall der einzelnen Organe wird durch DA SILVA HORTA [51] sehr genau beschrieben. Die Ursache dieses Krankheitsbildes ist unbekannt. ANDRADE [2] nimmt als Grundlage dieser Erkrankung 2 Einflüsse an: einen genetischen und einen mit der Umgebung, insbesondere mit der Ernährung zusammenhängenden Faktor. Aber auch außerhalb von Portugal wurde die oben beschriebene familiäre Amyloid-Polyneuropathie Typus Wohlwill - Corino Andrade gefunden. DELANK et al. [31] beschrieben sie bei einer Familie aus Ostpreußen. Systematische Familienuntersuchungen führten RUKAVINA et al. [110] durch und konnten eine mit dominantem Erbgang einhergehende primäre Amyloidose mit neuropathischen Störungen finden. HELLER et al. [47] beobachteten 1961 bei einer in Israel häufig vorkommenden Erkrankung, des sog. "Familial Mediterranean Fever" als Ursache der renalen Komplikation stets eine Amyloidose. Diese Krankheit zeichnet sich durch kurze Fieberattacken und Polyserositis aus. Das Amyloid lagert sich im Gegensatz zu den bisher bekannten

Fällen mit unbekannter Ursache nicht entlang der kollagenen sondern entlang der reticulären Faserstrukturen ab. Bei dieser familiären Amyloidose spielen sicherlich genetische Momente eine Rolle.

MUCKLE und WELLS [94] beschrieben ebenfalls eine erbliche Amyloidose, die mit Urticariaanfällen und Taubheit einhergeht. Dieses wahrscheinlich dominant vererbbare Leiden weist Amyloidablagerungen entlang den reticulären Fasern von Niere, Milz, Nebenniere und Gefäße auf.

PATHOGENESE DER AMYLOIDOSE

Schon 1902 befaßte sich STEINHAUS [122] mit dem Problem der Amyloidentstehung. Er glaubte, Amyloid trete in gelöstem Zustand aus dem Blut aus und gerinne im Zwischengewebe. Auch M. B. SCHMIDT [111] hielt die Amyloidbildung für einen fermentativen Gerinnungsprozeß, der außerhalb der Zelle in den Gewebsspalten zur Abscheidung der Substanz führt. Mit der Entstehung des Amyloids befaßte sich LETTERER [63] 1926 zum ersten Mal. Er hielt Globulin für die Muttersubstanz des Amyloids. Eine Hyperglobulinose, d. h. eine vermehrte Abgabe von Globulinen aus der Zelle ins Blut und somit eine Störung im Blut-Eiweiß-Umsatz, wie es die Folge von bekannten Grundkrankheiten sowie von Reizkörpertherapie ist, sei die primäre Grundlage für die Amyloidose. Die Dysproteinämie als Indikator für eine Eiweiß-Stoffwechselstörung sei die Voraussetzung für die Amyloidose (LETTERER et al. [68]). Entscheidend für die Amyloidentstehung sind immunologische Vorgänge. Auch LOESCHKE [74] hielt die Amyloidentstehung für eine Antigen-Antikörper-Reaktion auf Leucocyteneiweiß. Je nach Verhältnis von Antigen zu Antikörper geschieht diese Reaktion am Krankheitsort, bezw. wenn die Antigene überwiegen, gelangen sie ins Blut und die Antigen-Antikörper-

Reaktion findet in der Gefäßbahn statt. Loeschke glaubte, alle fremden Stoffe, mit denen LETTERER [64] Amyloid erzeugte, würden die körpereigenen Leucocyten zerstören und dieses Produkt würde dann als Antigen wirken. Auch von anderen Forschern wird betont, daß den immunologischen Vorgängen bei der Amyloidentstehung eine wichtige Rolle zukommt. So hält auch TERBRÜGGEN [125] die Entstehung der sekundären Amyloidose für eine Antigen-Antikörper-Reaktion. Der Organismus bildet gegen körpereigene, zur Resorption gelangende Eiweiße, die antigene Eigenschaften bekommen, Antikörper. Bei Antigenüberschuß kommt es am Ort der Antikörperbildung also in RES zur Amyloidablagerung, da das überschüssige Antigen mit dem gebildeten Antikörper sofort eine Präzipitation gibt. Dieser als Sagomilztyp bezeichnete perikapilläre, periglanduläre Ablagerungstyp entsteht vorwiegend in jugendlichem Alter, wenn bei kurzer Grundkrankheit, insbes. bei exsudativer Tuberkulose, massiver Gewebszerfall zu erheblicher Antigeneinschwemmung ins Blut führt. Länger bestehenden Krankheiten wie Osteomyelitis, Bronchiektasen und chronisch-produktive Tuberkulose haben einen arteriell-mesenchymalen Ablagerungstyp zur Folge. Das RES bleibt bei dieser als Schinkenmilztyp bezeichneten Ablagerungsart frei. Da die Antikörper gegenüber dem Antigen überwiegen, findet keine Absättigung am Ort der Antikörperbildung sondern weit in der Peripherie in der Wand der kleinen Arterien statt.

Im Tierexperiment gelang es 1964 auch SCHNEIDER [113] zu beweisen, daß es sich bei der typischen Amyloidose um einen Immunisierungsprozeß handelt. Als Grundkrankheiten gelten langdauernde Entzündungsprozeße mit chronischen Eiterungen und Tumoren mit fortschreitender Gewebsdestruktion. Nach ihm ist ein Teil des Amyloids mit Immunglobulinen im Serum identisch.

In der Ernährung liegt, wie LETTERER [65, 66] im Tierexperiment nachwies, ein entscheidender Faktor für die Amyloidbildung, dagegen sollen rassische Unterschiede keine Rolle spielen; die unterschiedlichen Ergebnisse führt er

auf exogene Einflüsse zurück. Eine Amyloidose entsteht nur, wenn die Fähigkeit, Antikörper zu bilden, schlecht ist. Dieses Antikörperbildungsvermögen ist durch Ernährungseinflüsse wandelbar. Qualitativ schlechte, insbesondere lipoidarme Ernährung sowie Avitaminosen und Verlust an Körpergewicht schaffen eine Disposition für die Amyloidose. Der Ernährung zollt auch HÜSSELMANN [46] einen entscheidenden Einfluß zu. Er, der in der Ursache für die Amyloidbildung stets eine Eiweiß-Stoffwechselstörung sieht, ist der Überzeugung, daß proteinreiche, aber lipoid- und vitaminarme Ernährung die Amyloidentstehung begünstigt und eine kohlenhydratreiche Ernährung die Amyloidose verhindert. SCHMAUTZ [117] hält nicht nur die Entstehung der sek. Amyloidose für einen immunologischen Prozeß, sondern er glaubt, daß bei der primären und auch bei der Altersamyloidose durch Zerfall von bestimmten Geweben Antigene endogenen Ursprungs auftreten. Gegen den Autoimmunisierungsprozeß wendet sich LETTERER [72], der für die Entstehung von Altersamyloid sowie für genetische Formen der Amyloidose keine Immunopathie anerkennt. Er erklärt die Altersamyloidentstehung durch die altersbedingte Umstellung der Blutplasma-Eiweißwerte, insbesondere durch die quantitativ und qualitativ gewandelte Globulinproduktion. Die im Alter veränderten Fasern im Herz, bezw. Gehirn stellen selbst die Voraussetzung dar, an denen sich die vermehrten Globuline niederschlagen (LETTERER [70, 71]). Auch HÜSSELMANN [52] erkennt als Ursache für Altersamyloidbildung das Alter mit seiner Dysproteinämie an. Er ist aber der Ansicht, daß durch den physiologischen Alterungsvorgang Muskelzellautoantigene entstehen, die den Herzmuskelbefall bei der senilen Herzamyloidose erklären; also hält er auch die Altersamyloidose für einen immunologischen Prozeß. Nach SCHMINCKE [100] kann die senile Amyloidose auch genetisch bedingt sein und sich nur bei denen manifestieren, die lange genug leben. Evtl. wird ihr Auftreten durch Mangelernährung beschleunigt.

Obwohl sich die Forschung sehr intensiv mit der Pathogenese der Amyloidose beschäftigt hat, gilt heute immer noch der Ausspruch von LUBARSCH [76], daß trotz allen er-

heblichen Fortschrittes seit Virchow über dieser sonderbaren Eiweißveränderung noch erhebliches Dunkel liegt.

Über den Ort der Amyloidbildung gehen die Meinungen der Autoren auseinander. BATTAGLIA [7, 8] hält eine intrazelluläre Entstehung des Amyloids für wahrscheinlich. Nach seinen elektronenoptischen Befunden liegt der Beginn der Amyloidbildung in einer Eiweißspeicherung der Endothelzellen des RES. Er beobachtete dies an den Lebersinusoiden. Die Zellmenbranen sollen anschließend einreißen und das Amyloid ergieße sich dann in die Umgebung. Die Störung im Eiweißstoffwechsel der Endothelien beruhe auf einer Insuffizienz bestimmter Enzyme im Eiweißstoffwechsel. Die Ursache dieser Störung sei

1. konstitutionell und erblich = enzymopathische Amyloidose
2. durch Unfähigkeit der Zelle, bestimmte Eiweißstoffe zu verarbeiten = paraproteinämische Amyloidose
3. durch Überbelastung der Zellen durch zu großes Proteinangebot = dysproteinämische Amyloidose.

Gegen diese Intrazelluläre Bildung wendet sich CAESAR [17, 18]. Nach ihm wird Amyloid extrazellulär gebildet. Er konnte elektronenoptisch enge Beziehungen zwischen der Amyloidsubstanz und den Plasmazellen, denen eine entscheidende Bedeutung bei der Antikörperproduktion zukommt, nachweisen.

NACHWEIS DER AMYLOIDOSEN

Der erste Amyloidnachweis gelang VIRCHOW [128] 1854 mit der Jodschwefelsäurereaktion. In der Folgezeit wurden verschiedene Methoden zum Färben von histologischen Präparaten angewandt, aber stets konnte die Amyloidose erst postmortal diagnostiziert werden. Erst 1922 war es durch die von

BENNHOLD [12] eingeführte Kongorotprobe möglich, durch intravenöse Einverleibung einer 1%igen wässrigen Kongorotlösung und anschließende Messung des Kongorotschwundes aus der Blutbahn, die Amyloidose intra vitam zu diagnostizieren. Leider war diese Methode nur eindeutig positiv bei massiver Amyloidose und insbesondere bei starkem Leberamyloid. Seit BENNHOLD [13] ist die Färbung histologischer Schnitte mit Kongorot bis heute die wichtigste histologische Färbung zum Nachweis von Amyloid.

DIVRY [32] fiel 1927 zum ersten Mal auf, daß kongorotgefärbtes Amyloid im Polarisationsmikroskop unter Verstärkung der Doppelbrechung in einer anomalen grünen Polarisationsfarbe aufleuchtet. Die Doppelbrechung des Amyloids beruht auf der submikroskopischen micellaren Struktur des Amyloids (CAESAR [18], ROMHANY [107]). Eine Verstärkung der Doppelbrechung bei Färbung mit Kongorot geschieht durch die gerichtete Anlagerung der Farbstoffaggregate an parallel zueinander liegende Amyloidfibrillen (MISSMAHL [84, 86]). Durch die polarisationsoptische Betrachtung kongorotgefärbter Schnitte ist es möglich geworden, kleinste im Hellfeld nicht nachweisbare Amyloidablagerungen zu erkennen und somit auch den Beginn einer Amyloidose zu erfassen. Außerdem kann man genau sehen, ob sich Amyloid entlang der reticulären Faserstrukturen niederschlägt, wie dies bei der typischen sekundären Amyloidose der Fall ist, oder entlang der kollagenen Fasern, wie bei der atypischen primären und bei der lokalen Amyloidose (MISSMAHL [85, 86, 91], MISSMAHL und GAFNI [90]). Dadurch ergibt sich eine neue Möglichkeit zur Einteilung der Amyloidosen, auf die ich später eingehen werde. MISSMAHL [83, 84] sowie MISSMAHL und HARTWIG [82] sahen bei verschiedenen Arten der Amyloidose nach Färbung mit Kongorot das Amyloid im Polarisationsmikroskop in einer völlig spezifischen grünen anomalen Polarisationsfarbe aufleuchten. Sie sind der Ansicht, daß die Anisotropie nicht der Amyloidsubstanz selber zukommt, sondern daß sie mit den eingelagerten Fasern zusammenhängt. Man konnte bei experimentell erzeugter Amyloidose schon vor Auftreten der amy-

loiden Niederschläge eine deutliche Zunahme der Doppelbrechung an den später amyloidhaltigen reticulären Fasern feststellen (MISSMAHL und HARTWIG [82]). Ihr liegt ein Schwund von Lipoiden mit nachfolgender gerichteter Einlagerung von Eiweiß in die Fasern zugrunde. Erst wenn sich Amyloid an den Fasern niedergeschlagen hat, wird die Kongorotfärbung positiv, denn erst dann ist die Möglichkeit einer gerichteten Einlagerung des Farbstoffes gegeben, auf der sowohl die Zunahme der Doppelbrechung als auch das Auftreten der grünen Polarisationsfarbe beruht. Daraus ergibt sich, daß bei polarisationsoptischer Betrachtung nur die amyloidhaltigen Strukturen erfaßt werden (MISSMAHL [84]). Nicht amyloidhaltiges Bindegewebe, das im Hellfeld evt. rot erscheint, leuchtet zwischen gekreuzten Polars nie grün sondern weiß auf, da hier der Farbstoff nicht gerichtet eingelagert wird.

Eine Möglichkeit, die Amyloidose sicher zu Lebzeiten nachzuweisen, ergibt die Excision von befallenem Gewebe. Hier sind verschiedene Verfahren bekannt. So empfahlen COELHO und PIMENTEL [24] die Hautbiopsie, andere wiederum die Biopsie parenchymatöser Organe (Leber, Lymphknoten, Niere). TRIEGER et al. [126] empfahlen die sehr schmerzhafte Gingivabiopsie.

Eine sichere, gefahrlose und einfache Methode, eine Amyloidose polarisationsoptisch nachzuweisen, bietet die Rektumbiopsie, die sich von allen bioptischen Untersuchungsmöglichkeiten am besten bewährt hat (MISSMAHL [86], GAFNI und SOHAR [39]). Sie erlaubt auch gleichzeitig, eine Differenzierung zwischen perireticulärer und perikollagener Amyloidose vorzunehmen (MISSMAHL [89]).

EINTEILUNG DER AMYLOIDOSEN

Zu Beginn der Amyloidforschung waren nur Amyloiderkrankungen bekannt, die in Verbindung mit chronischen Eiterungen

auftraten. LUBARSCH [76] beschrieb dann 1929 ein Krankheitsbild, das von den bisherigen beschriebenen Fällen erheblich abwich. Es zeigte folgende charakteristische Kennzeichen:

1. die sonst stark befallenen Organe (Milz, Niere, Nebenniere, Leber und Darmschleimhaut) sind fast völlig verschont
2. die meist gar nicht oder nur gering befallenen Organe (Herz, Lunge, quergestreifte und glatte Muskulatur) sind in der Ablagerung stark bevorzugt
3. die Ablagerungen sind oft knötchen- oder knotenförmig
4. im färberischen Verhalten treten Abweichungen auf
5. eine nachweisbare Grundkrankheit ist nicht vorhanden

Das Auftreten dieses als Paramyloidose bezeichneten Krankheitsbildes machte bald eine Einteilung der Amyloidosen nötig. STRAUSS [123] schlug deshalb 1933 folgende Einteilung vor:

1. typische Amyloidose = orthochrome, perikapilläre, periglanduläre Amyloidose mit regulärer Verteilung und Grundkrankheit
2. atypische Amyloidose = alle übrigen Formen außer 1 und 4
3. Paramyloidose = vasomuskuläre mesenchymale Amyloidose und Mischformen mit typischer oder tumorförmiger Ablagerung
4. tumorförmige Amyloidose

REIMANN, KOUCHY und EKLUND [104] teilten 1935 die Amyloidosen nach rein klinisch-pathologischen Gesichtspunkten ein. Sie unterschieden:

1. primäre Amyloidose. Sie zeichnet sich durch Fehlen einer Grundkrankheit sowie durch Abweichungen im färberischen Verhalten aus. Die Ablagerungen sind oft knotenförmig und atypische Organe, insbesonders mesodermales Gewebe, das kardiovasculäre System sowie Magen-Darm-Kanal und glatte und quergestreifte

Muskulatur sind bevorzugt befallen.

2. sekundäre Amyloidose. Sie tritt nach chronischen Grundkrankheiten auf und weist Ablagerungen mit typischen Farbreaktionen in Leber, Milz, Niere und Nebenniere auf.
3. tumorförmige Amyloidose mit solitären oder multiplen Amyloidtumoren in Auge, Blase, Urethra, Pharynx, Zunge und insbesondere im Respirationstrakt.
4. Amyloidose als Komplikation eines multiplen Myeloms. Diese als sekundäre Amyloidose zu bezeichnende Art gleicht aber in Verteilung und Art der Ablagerung häufig der der primären Amyloidose. Die Milz und die Leber sind selten befallen.

Nach rein pathologisch-anatomischen Gesichtspunkten teilte 1948 KING [59] die Amyloidosen ein. Er unterscheidet eine typische Amyloidose (mit Ablagerungen an den typischen Stellen), die mit oder auch ohne Grundkrankheit auftreten kann, von einer atypischen Amyloidose. Bei dieser mit Begleitkrankheiten wie multiples Myelom, Morbus Hodgkin, Pyelonephritis, Carcinom, Bronchiektasen etc. oder auch ohne Begleitkrankheiten auftretende Form findet er eine atypische Amyloidverteilung an einer oder mehreren Stellen oder Organen mit oder ohne Symptome. Zu den atypischen Amyloidosen ohne Begleitkrankheiten rechnet er sowohl das lokale als auch das systematische Amyloid.

Bald fiel einigen Autoren auf, daß aber auch bei der sekundären Amyloidose die einzelnen zwar typischen Organe nicht immer gleich befallen waren. So fand man bei lange dauernden Grundkrankheiten wie Osteomyelitis und Bronchiektasen eine arteriell-mesenchymale Ablagerung, die TERBRÜGGEN [125] als Schinkenmilztyp bezeichnete, während bei exsudativer Tuberkulose stets eine perikapilläre periglanduläre Amyloidose auftrat, deren Ablagerungsart der Name Sagomilztyp zukam.

Rein vom klinischen Aspekt her teilte DAHLIN [33] 1950 die Amyloidosen ein. Er unterscheidet eine primäre Amyloi-

dose, die systematisiert oder herd- bzw. tumorförmig auftreten kann und von der er glaubt, daß sie besonders das höhere Lebensalter bevorzugt von einer sekundären Amyloidose. Als Sonderform stellt er die Amyloidose bei multiplem Myelom dar, die auch wiederum systematisiert oder herd- bezw. tumorförmig in Erscheinung treten kann.

Durch die Einführung der Polarisationsmikroskopie in die Amyloidforschung konnte man den Beginn einer Amyloidose sehr früh erfassen und man konnte auch erkennen in welche Faserstrukturen das amyloide Eiweiß eingelagert wurde. MISSMAHL [85] sah, daß bei der typischen Amyloidose Amyloid in die reticulären Fasern eingelagert ist und bei der atypischen Amyloidose die Ablagerungen an die kollagenen Faserstrukturen gebunden sind. Weiterhin fiel auf, daß sich auch Amyloid in die Gliafasern einlagern kann. Die unterschiedlichen Amyloidablagerungen werden besonders deutlich an den Gefäßen. Bei der sekundären Amyloidose beginnen die Amyloidablagerungen an den reticulären Fasern der Intima der Arteriolen und Arterien und schreiten dann gegen die Media fort. Ebenso sind die Kapillaren und Sinusoide amyloidhaltig, während bei der atypischen primären Amyloidose die kollagenen Fasern des Organstromas, das Muskelsarkolemm, das Neurilemm der Nerven und bei den Arterien die Adventita und später auch die Media amyloidhaltig sind (GAFNI et al. [41], HELLER et al. [48]). Diese typische und atypische Verteilung sowie vorzugsweiser Befall von Parenchym oder Organstroma ist bedingt durch die Verteilung der reticulären bezw. kollagenen Fasern. Durch die Möglichkeit mit Hilfe der polarisationsmikroskopischen Betrachtung kongorotgefärbter Schnitte die Amyloidablagerungen genau zu lokalisieren, wurde eine neue Einteilung, die auch auf die genetischen Formen eingeht, notwendig. HELLER et al. [48] führten diese nachfolgend aufgezeichnete Einteilung in die Literatur ein.

	periretic. Amyloidose	perikollag. Amyloidose
erblich	FMF Urticaria und Taubheit (94)	mit Neuropathie (110) mit Neuropathie (2,51) mit Myocardiopathie (37)
erworben	verbunden mit chron. Infekten (Tbc. Osteomyelitis etc.), chron. Eiterungen unbekannter Urs. (rheumat. Arthritis, etc.) oder malignen Tumoren	verbunden mit multiplem Myelom
idiopath.	primär mit typischer Verteilung	klassische primäre Neuropathie oder Kardiopathie lokalisierte

Klassifikation der Amyloidosen nach HELLER et al. [48]

Soweit bis heute bekannt ist, sind lokalisierte Amyloidablagerungen stets an kollagene Bindegewebsstrukturen gebunden, während die generalisierten Amyloidablagerungen den reticulären (perireticuläre Amyloidosen) oder den kollagenen Bindegewebsstrukturen (perikollagene Amyloidose) folgen. Gemeinsames Auftreten einer perireticulären und perikollagenen Amyloidose wurde bis heute nur beim Lupus erythematodes beobachtet. Dies wird in dem von MISSMAHL [92] neu aufgestellten Schema berücksichtigt:

	Perireticulär	Perikollagen
A erbbedingte Amyloidosen	Amyloidose bei fam. Mittelmeerfieber	vererbte myocardiopathische Amyloidose
	Amyloidose mit Urtikaria und Taubheit	vererbte neuropathische Amyloidose
B idiopathische Amyloidosen	Krankheitsbild und Amyloidablag. entsprechen A und C, jedoch keine Grundkrankheit oder Vererbung nachweisbar	primäre Amyloidose (klassische systematisierte Paramyloidose)
C erworbene Amyloidosen	sekundäre Amyloidose im Gefolge von chronischen Entzündungen, Tumoren etc.	sekundäre Amyloidose bei multiplem Myelom und M. WALDENSTÖM a) generalisiert b) tumorförmig
	Amyloidose bei Lupus erythematodes	

Klassifikation der Amyloidosen nach MISSMAHL [92)]

STATISTISCHE UNTERSUCHUNGEN ÜBER DIE HÄUFIGKEIT DER AMYLOIDOSE IN DEUTSCHLAND UND IN DER WELT.

Schon SOYKA [121)] gibt 1876 einen Bericht über die Häufigkeit der Amyloidosen ab. Er konnte unter 2860 Sektionen in 104 Fällen Amyloid nachweisen, was eine Amyloidosehäufigkeit von 3,6 % ergab. 42 seiner Patienten = 40,5 % litten an Tuberkulose, 22 Patienten = 21,2 % hatten eine Syphilis, bei 15 Patienten = 14,3 % lagen Knochenerkrankungen vor und bei 8 Personen = 7,7 % konnte er Geschwülste nachweisen. Bei 17 Fällen = 16,3 % der Amyloidosen konnte er keine Grundkrankheit feststellen. Es fiel ihm auf, daß diese Amyloiderkrankung ohne Grundkrankheit meist das höhere Lebensalter

bevorzugt und bei der Ablagerung besonders das Herz betrifft. An dieser später als Paramyloidose bezeichneten Amyloiderkrankung litten 0,6 % von seinen 2860 untersuchten Patienten.

JACOBI und GRAYZEL [53] halten die Tuberkulose für die Hauptursache der sekundären Amyloidose. Nach ihrer Ansicht tritt die sek. Amyloidose genau wie die Tuberkulose im frühen Lebensabschnitt auf und befällt Männer und Frauen im Verhältnis 66 : 34 %. Die Untersuchungen von MEYER und WOLFF [80] für die Jahre des ersten Weltkrieges ergaben gegenüber den Ergebnissen von SOYKA [121] einen Rückgang der Amyloidose. Sie fanden in den Jahren 1912/14 in 1,05 % aller Todesfälle Amyloid, dabei lag in 94 % eine Tuberkulose vor. In den Jahren 1916/18 stieg nach ihren Untersuchungen die Amyloidose auf 1,21 % bei einer Tuberkulosehäufigkeit von 47 %. SCHRANK [114], der bei 78 % als Ursache eine Tuberkulose nachweisen konnte, fand keine Zunahme der Amyloidose in Kriegszeiten. Nach seinen Untersuchungen trat die Amyloidose 1911 - 1913 in 2,1 % und 1919 - 1921 in 2,0 % auf. Weiterhin untersuchte er pathologisches Material aus Tübingen in der Zeit von 1925 - 1945 und fand eine Amyloidosehäufigkeit von 0,395 %.

ROTH [109] fand für die Jahre 1900 - 1928 eine Amyloidosefrequenz von 1,2 %. Für die Jahre 1929 - 1950 untersuchte er 33 956 Sektionen und fand in 163 Fällen = 0,48 % Amyloid. Diese Ergebnisse stimmen ungefähr mit den Befunden von SCHRANK [114] für die Jahre 1925 - 1945 überein. Den Rückgang der Amyloiderkrankung erklärt ROTH [109] durch die Abnahme der Tuberkulose und chronischen Eiterungen. Er glaubt, daß die Ernährung für die Amyloidentstehung keine Rolle spielt. Diese Ansicht teilt HÄRTTER [45] allerdings nicht. Nach ihm hat die Ernährung einen entscheidenden Einfluß auf die Amyloidentstehung, denn die Amyloidbildung ist das Produkt einer Antigen-Antikörper-Reaktion. Amyloid tritt nach seiner Meinung erst bei Antikörperbildungsabfall auf und auf diesen Faktor kann die Ernährung einen starken Einfluß haben. Er fand nämlich, daß die Amyloidose in den Kriegsjahren um 45 % zunahm während die Tuberkulose nur um

15 % anstieg, und hielt deshalb den Ernährungsfaktor für sehr entscheidend. In den ernährungsbedingten schlechten Nachkriegsjahren fand er niedere Amyloidosefrequenz. ZIEGLER [137], die Material der Tübinger medizinischen Universitätsklinik auswertete, fand von 1930 - 1962 in 0,03 % eine Amyloidose. Nach Einführung der polarisationsoptischen Untersuchung von Rektumbiopsien durch MISSMAHL stieg die Häufigkeit in den Jahren 1963/64 auf 0,15 %, was auf die genauere diagnostische Möglichkeit zurückzuführen ist. Sie fand als häufigste Ursache bei jüngeren Patienten Tuberkulose und bei älteren Patienten Osteomyelitis, Bronchiektasen Carcinom und Polyarthritis. ROSENBLATT [108], JACOBI und GRAYZEL [53], AUERBACH und STEMMERMANN [5] fanden in 80 bis 90 % als Ursache einer sekundären Amyloidose eine Tuberkulose. Nach AZZOPARDI et al. [6] liegt in 10 % aller sekundären Amyloidosen eine maligne Erkrankung vor. Auch ZIEGLER [137] fand in den Nachkriegsjahren 1946 - 1948 einen Anstieg der Amyloidosen in Tübingen und glaubt, daß die Ursache in 1.) veränderten Grundkrankheiten 2.) in Ernährungseinfluß und 3.) in einer Zunahme der Kriegsverletzungen und deren Folgen liegt. Das Durchschnittsalter für das Auftreten der sekundären Amyloidose liegt nach HÄRTTER [45] und ROTH [109] bei 30 - 50 Jahren; auch ZIEGLER [137] fand durchschnittlich 40 Jahre. Diese Altersgruppe ist nach HÄRTTER [45] deshalb so häufig betroffen, weil in dieser Zeit chron. Krankheiten und insbesondere Tuberkulose sehr häufig ist und diese Zeit der meist exponierte Lebensabschnitt ist und die Antikörperbildung in diesem Lebensabschnitt beeinträchtigt ist.

Stets werden bei der sekundären Amyloidose mehr Männer als Frauen betroffen. ROTH [109] fand ein Verhältnis von Männern zu Frauen = 58,3 zu 41,7 und bei ZIEGLER [137] waren 70 % der Amyloidpatienten Männer und 30 % Frauen. Auch bei den statistischen Erhebungen von HÄRTTER [45] überwiegen die Männer gegenüber den Frauen.

Einen Überblick über das Vorkommen der Amyloidose in verschiedenen Ländern der Welt gibt BATTAGLIA [9]. Auch bei

ihm überwiegen die männlichen Amyloidoseträger gegenüber den weiblichen. Seine Statistik erstreckt sich über die Jahre 1957 - 1961. Seine Angaben erfassen alle Arten der Amyloidosen zusammen. Für Deutschland liegt nach seinen Ergebnissen eine Amyloidosefrequenz von 0,272 % vor. Die nachfolgende Tabelle gibt Auskunft über das Vorkommen der Amyloidose in verschiedenen Ländern (BATTAGLIA [9]).

Österreich	0,091 %
Japan	0,098 %
Italien	0,174 %
Deutschland	0,272 %
Schweiz	0,350 %
Israel	0,548 %
Holland	0,703 %
Portugal	1,436 %
Spanien	1,920 %

Erfaßt man alle Länder zusammen, so wird nach BATTAGLIA [9] in 0,26 % aller Autopsien eine Amyloidose gefunden. Insgesamt fand BATTAGLIA 417 amyloidpositive Fälle. Die höchste Anzahl von primärer Amyloidose weisen Israel, Japan und Portugal auf, während die senile Herzamyloidose besonders häufig in der Schweiz und in Holland vorkommt. Für denselben Zeitraum erfaßte NAKAGAWA [96] die Amyloidosen von Japan. Er fand eine Häufigkeit von 0,12 % und weist auf das besonders häufige Vorkommen der primären Amyloidose in Japan hin.

Eine Aufteilung der gefundenen Amyloidosen aus allen Ländern zusammen nach Art und Geschlecht ergibt die nächste Tabelle (BATTAGLIA [9]):

	Anzahl 417	Männer 263	Frauen 154
Sekund. A.	252 = 60,43 %	159 = 60,45 %	93 = 60,39 %
Prim. A.	64 = 15,34 %	38 = 14,44 %	26 = 16,49 %
Amyl. und Myelom	32 = 7,68 %	18 = 6,90 %	14 = 9,09 %
Senile Herzamyl.	37 = 8,87 %	29 = 11,02 %	8 = 5,19 %
nicht einteilb. F.	32 = 7,68 %	19 = 7,22 %	13 = 8,64 %

Die Gruppe der primären Amyloidosen umfaßt die idiopathischen primären Amyloidosen, das familiäre Mittelmeerfieber und die fam. portugiesischen Amyloidosen. Die hohe Anzahl der Amyloidosen in Israel beruht nach GAFNI und SOHAR [40] und BLUM [14] auf dem Vorkommen einer in Israel häufig auftretenden Krankheit, dem sog. familiären Mittelfieber, das in 30 % mit Amyloidose einhergeht.

Bisher war man der Meinung, daß eine Amyloidose bei östlichen Rassen selten auftritt. So fand MUIR et al. [95] in Singapur von 1950 - 1959 unter 22 134 Autopsien nur 2 Amyloidosefälle; und zwar bei einer 26jährigen Chinesin eine primäre Amyloidose und bei einem 31jährigen Chinesen eine sekundäre Amyloidose. Diese Amyloidfrequenz liegt so nieder, obwohl 7,3 % aller Autopsien eine Tuberkulose aufwiesen. NAKAGAWA [96] wies allerdings in den Jahren 1957 - 1961 durch genaue Untersuchungen 62 Amyloidosefälle nach. Diese Amyloidosehäufigkeit lag bei 0,12 %, wobei die primären Amyloidosen vorherrschten.

Ebenso kommt in Chile eine Amyloidose trotz des häufigen Vorkommens von Tuberkulose nur selten vor. HERZOG [49] fand hier unter 7 000 Autopsien nur in 0,28 % Amyloiderkrankungen.

Über das Vorkommen von Amyloidosen in Afrika berichten EDINGTON et al. [34], RAPER [102] und WRIGHT [136]. So fand EDINGTON et al. [34] in West-Nigeria unter 3 806 Autopsien nur 11 mal Amyloid = 0,29 %. Unter diesen 11 Fällen waren 6 Männer und 5 Frauen. In 2 Fällen, also in 18 % der Amy-

loidosen war keine Grundkrankheit nachweisbar. In Uganda konnte RAPER [102] unter 2 800 Autopsien in 18 Fällen eine Nierenamyloidose nachweisen und WRIGHT [136] fand in Uganda 40 Amyloidosefälle. Davon lag in 26 Fällen eine primäre Amyloidose vor. 50 % der Träger einer primären Amyloidose waren unter 30 Jahren und 85 % sogar unter 40 Jahren. Es erkrankte die doppelte Anzahl Männer, aber das Sektionsgut erfaßte vier mal soviel Männer wie Frauen, sodaß also die Frauen im Gegensatz zu Europa häufiger als die Männer erkranken. In 35 % der primären Amyloidose war die Niere befallen. PRAS [101] berichtet von Untersuchungen in Malawi an einem ausgewählten Krankengut. Es wurden 282 Rektumbiopsien von Tuberkulose- und Leprakranken nach Färbung mit Kongorot polarisationsoptisch untersucht. In nur 5 Fällen = 1,7 % aller untersuchten chronischen Entzündungen konnte eine Amyloidose festgestellt werden. Bei Tuberkulose lag die Amyloidfrequenz bei 1 % und bei Lepra bei 2,4 %. Obwohl eine sehr exakte Untersuchungsmethode angewandt wurde, ist das Ergebnis geringer als in Europa und Amerika. PRAS [101] berichtet auch von Untersuchungen an Leprakranken aus Louisiana und Mexiko. Während in Lousiana 31 % aller Leprakranken Amyloidablagerungen aufwiesen, waren es in Mexiko nur 3,3 %. Als Ursache für diesen Unterschied wird ein Diätfaktor angenommen. In Tenessey (Amerika) fanden JONES und FRAZIER [54] unter 600 Autopsien in 2,3 % eine primäre Amyloidose und betrachtet man die Patienten über 50 Jahre, so lag der Prozentsatz sogar bei 3,47 %, was für Tennesey ungewöhnlich hoch ist.

Statistische Untersuchungen über das Vorkommen von perikollagener Amyloidose in Malmö stellten HÄLLEN und RUDIN [44] auf. Sie teilten ihre Befunde in 2 Gruppen ein:
1. senile Herzamyloidose bei Patienten über 70 Jahre
2. klassische primäre Amyloidose und Amyloidose mit multiplem Myelom. Von 1961 - 1964 fanden sie unter 5 412 Autopsien 51 perikollagene Amyloidosen = 0,9 %. Fünf von diesen Fällen konnten schon ante mortem diagnostiziert werden. 36 Fälle = 0,7 % gehörten zu Gruppe 1 und zwar litten 27 Männer und 9 Frauen an seniler Herzamyloidose. Ihr

Durchschnittsalter lag bei 86 Jahre. In Gruppe 2 fand er in 2 % Amyloid und zwar lag 11 Mal eine klassische primäre Amyloidose vor und 4 Mal Amyloidose bei multiplem Myelom. Das Durchschnittsalter war 62 Jahre.

PEARSEN et al. [98] untersuchten von 1930 bis 1940 12 356 Autopsien, dabei wiesen nur 2 Patienten eine primäre Amyloidose auf. Beide Patienten waren Neger. Die Amyloidfrequenz lag bei 0,016 %, bezog man das Ergebnis der Untersuchung nur auf die untersuchten Neger, so stieg der Anteil auf 0,026 %. BUERGER und BRAUNSTEIN [16] glauben nicht, daß zwischen schwarzen und weißen Rassen ein signifikanter Unterschied in der Amyloidfrequenz bestehe, obwohl sie bei Weißen in 1,7 % (1,6 % bei Männern, 1,8 % bei Frauen) und bei Negern in 2,2 % (1,7 % bei Männern, 2,8 % bei Frauen) Herzamyloid fanden. Nach ihrer Ansicht ist der statistische Unterschied nicht groß genug zu einer Aussage.

Mit dem Auftreten von Herzamyloidose beschäftigte sich auch HÜSSELMANN [52]. Er untersuchte 601 Erwachsenenherzen und fand in 40 Fällen (29 Männer, 11 Frauen) Amyloid, dabei waren 50 % der Patienten über 70 Jahre alt. Nach seiner Ansicht bekommen etwa 15 % der Männer und 10 % der Frauen über 70 Jahre eine Herzamyloidose. Auch POMERANCE [100] konnte bei 226 Patienten zwischen 77 und 97 Jahren 21 Mal, also in 10 % eine Herzamyloidose erkennen. Auch bei seinen Ergebnissen überwog das männliche Geschlecht (13 Männer, 8 Frauen). Im Gegensatz zu diesen Befunden überwiegt bei BUERGER und BRAUNSTEIN [16] das weibliche Geschlecht bei Herzamyloidbefall. Er kann auch keinen so hohen Prozentsatz nachweisen. Er untersuchte in den Jahren 1941 bis 1947 Leute unter 70 Jahren und fand dabei in 1,22 % Herzamyloid und in den Jahren 1953 bis 1956 in 2,26 %.

Lokale, nicht systematisierte Amyloidablagerungen, sog. "Mikrodeposits" können in Herz, Gehirn, Nebenniere, Pancreasinseln und Gefäßen vorkommen. Nach Untersuchungen von RAVID et al. [103] an 391 Autopsien kommen sie in 18,4 % der Sektionen vor. Ebenso sollen 90 % aller Altersdiabetiker unter Inselamyloidose leiden, während bei Nichtdiabetikern nur in 1 % Inselamyloid nachgewiesen wer-

den konnte. Bemerkenswert ist, daß man Mikrodeposits häufig in Organen findet, die erkrankt sind. Der Prozentsatz dieser Mikrodeposits steigt mit zunehmendem Alter. So fand RAVID et al. [103] bei 30 - 50jährigen in 12,7 %, bei 50 - 70jährigen in 18,6 % und bei 70 - 90jährigen in 36 % diese lokalen Amyloidablagerungen. Auch SCHWARTZ et al. [115, 119, 120] bestätigte, daß mit zunehmendem Alter immer häufiger lokale Amyloidherde in Gehirn, Pancreasinseln und im Herz vorkommen. Von 350 Fällen, die er mit der Fluorescenzmikroskopie untersuchte, hatten 89,5 % solche lokalen Amyloidablagerungen. Ihm fiel auch eine Beziehung zwischen Inselamyloid und Altersdiabetes auf. Nach seiner Meinung sind Inselamyloid und Altersdiabetes zwei verschiedene Manifestationen einer gemeinsamen unbekannten Grundkrankheit und AHRONHEIM [1] glaubt, daß eine nicht nachweisbare Veränderung bei Diabetes die Inseln für Amyloid empfänglich macht. GELLERSTEDT [42] fiel schon 1938 auf, daß von 110 Personen zwischen 50 und 90 Jahren 51 Personen = 46,3 % Inselamyloid aufwiesen. Unter diesen 110 Patienten waren 3 Diabetiker, die alle Inselamyloid zeigten. Von den anderen Fällen war der Blutzucker nicht bekannt. Einen deutlichen Hinweis, daß Inselamyloid Diabetiker höheren Alters bevorzugt, erbrachte AHRONHEIM [1]. Er fand bei 105 Diabetikern mittleren und höheren Alters in 64 % Inselamyloid, während bei 50 Nichtdiabetikern nur in 10 % Amyloid auftrat. Nach seiner Feststellung hat die Dauer des Diabetes keinen Einfluß auf das Auftreten einer Inselamyloidose. Auch EHRLICH et al. [35] kam zu ähnlichen Ergebnissen wie AHRONHEIM. Er fand unter 91 Diabetikern über 50 Jahre in 49,5 % Inselamyloid, während er bei 178 Nichtdiabetikern über 60 Jahren nur in 3,9 % eine Inselamyloidose erkennen konnte. SCHWARTZ et al. [115] konnte sogar unter 111 Autopsien zwischen 50 und 91 Jahren (gemischtes Krankengut) in 73,3 % Inselamyloid nachweisen und RAVID et al. [103] sind sogar der Meinung, daß 90 % aller Diabetiker an Inselamyloidose leiden, während sie bei Nichtdiabetikern nur in 1 % auftrat. Nach der Ansicht von SCHWARTZ [117] treten bei allen Menschen Amyloidablagerungen

in Herz, Langerhans'schen Inseln und Gehirn auf, wenn sie nur lange genug am Leben bleiben und somit lange genug exogenen Einflüssen ausgesetzt sind.

EIGENE UNTERSUCHUNGEN UND ERGEBNISSE.

I. Material:

Das Material wurde mir freundlicherweise von Herrn DR. MICHEL FERNEX (Tropenmed. Institut Basel) zur Verfügung gestellt. In dieser Arbeit möchte ich nachweisen, ob in Senegal Amyloiderkrankungen auftreten und insbesondere welche Arten der Amyloidose gefunden werden. Dazu wurde das Material von 98 Patienten, die in den Jahren 1957 und 1959-1960 in der medizin. Universitätsklinik von DAKAR (SENEGAL, AFRIKA) verstarben und zur Sektion kamen, bearbeitet; dabei handelte es sich in allen Fällen um Eingeborene. Es wurden 79 Frauen und 19 Männer im Alter von 6 bis 68 Jahren untersucht. Das Durchschnittsalter betrug 33,7 Jahre. Der hohe Anteil an Frauen kommt dadurch zu Stande, daß Dr. FERNEX in der fraglichen Zeit vorwiegend auf einer Frauenstation arbeitete.

Bei der Untersuchung wurde keine Auswahl des Krankengutes nach bestimmten Krankheiten oder anderen Gesichtspunkten getroffen, und ebenso wurden alle zur Verfügung stehenden Organe verarbeitet. Leider waren nicht von allen Autopsien dieselben Organe vorhanden. Ebenso waren von manchen Patienten nur noch wenige Organe auffindbar.

Tabelle 1 gibt einen Überblick über die Anzahl der Organe, die bei der Untersuchung zur Verfügung standen.

	Anzahl der Organe	Amyloidhaltige Org.
Herz	70	4
Niere	69	3
Leber	64	2
Milz	59	2
Darm	57	1
Haut	43	--
Lunge	32	1
Pankreas	28	2
Lymphknoten	23	1
Urogenitalorgane	19	1
Gefäße	17	2
Nebenniere	16	1
Muskel	14	--
Schilddrüse	5	--

Tabelle 1: Organe, die zur Untersuchung zur Verfügung standen.

II. Methode:

Ein Teil der Gewebsstücke war in 4 % Formalin fixiert. Von diesen Organteilen stellte ich mit dem Gefriermikrotom 8 - 10 µ dicke Schnitte her. Nach einer 5-minütigen Kernfärbung mit Hämalaun und anschließendem 10-minütigen Bläuen in Leitungswasser, wurden die Schnitte für 5 Min. in einer 1,0 %igen wässrigen Kongorotlösung gefärbt. Die Präparate wurden nach Entwässern in der aufsteigenden Alkoholreihe mit Caedax eingedeckt.

Der größte Teil des zu untersuchenden Materials war in Paraffin eingebettet. Zur Untersuchung stellte ich auch hier 8 - 10 µ dicke Schnitte her und zog sie auf Objektträger auf. Nach 24-stündigem Trocknen im Brutschrank bei 50° wurden sie in Xylol bei 50° 24 Std. lang entparaffiniert; danach erfolgte über die absteigende Alkoholreihe 10 Min. lang eine Kernfärbung mit Hämalaun. Die Präparate wurden

15 Min. lang in Leitungswasser gebläut und anschließend für 15 Min. mit einer 1/2 %igen wässrigen Kongorotlösung gefärbt. Die so behandelten Schnitte wurden in der aufsteigenden Alkoholreihe entwässert und danach in Caedax eingedeckt.
Die histologische Untersuchung sämtlicher Schnitte erfolgte mit dem Polarisationsmikroskop zwischen gekreuzten Polars, wobei die amyloidhaltigen Partien in einer grünen anomalen Polarisationsfarbe aufleuchten und somit deutlich zu erkennen sind. Im Hellfeld zeigen die amyloidhaltigen Gewebsteile eine rote Farbe. Diese polarisationsoptische Untersuchung kongorotgefärbter Schnitte ist völlig spezifisch und außerdem lassen sich schon kleinste Amyloidablagerungen erkennen, die im Hellfeld überhaupt nicht zu erkennen sind (MISSMAHL [86]). Weiterhin eignet sich diese Methode gut, die Beziehung zwischen den verschiedenen Bindegewebsfasern und den Amyloidablagerungen darzustellen. Eine wichtige Voraussetzung für die polarisationsoptische Untersuchungen ist allerdings, daß die Optik frei von Spannungsdoppelbrechung ist und die Polarisationsfilter eindeutig rechtwinklig gekreuzt sind (MISSMAHL [88]).

III. Eigene Ergebnisse:

Unter den 98 Sektionsfällen fand sich in 1 Fall eine generalisierte perireticuläre Amyloidose. In 1 Fall lag eine generalisierte perikollagene Amyloidose vor und in 5 weiteren Fällen handelt es sich um lokale perikollagene Amyloidablagerungen.

Eine Unterteilung der 98 Sektionsfälle nach Geschlecht ergibt Tabelle 2:

	unters. Fälle	pos. periretic.	pos. perikollagen general.	lokal
♀	79	1	1	4
♂	19	--	--	1
zusammen	98	1	1	5

Tabelle 2: Einteilung der Sektionsfälle nach Geschlecht

Der jüngste verstorbene Patient war 6 Jahre alt und die älteste Patientin etwa 65 Jahre, wobei bemerkt sei, daß die Altersangaben, bes. der älteren Patienten nur auf Vermutungen beruhen, da in SENEGAL erst seit neuer Zeit die Geburten amtlich registriert werden.
Über das Auftreten von Amyloidosefällen bei den verschiedenen Altersgruppen gibt Tabelle 3 Aufschluß. Aus Tabelle 4 ist die Verteilung nach Alter und Geschlecht ersichtlich.

Tab. 3: Amyloidose in verschiedenen Altersgruppen.

Alter	unters. Fälle	pos. periret.	pos. perikollagen general.	lokal
unter 20 J.	24	--	--	--
21-40 J.	44	1	1	1
41-60 J.	29	--	--	4
über 61 J.	1	--	--	--

Tab. 4: Aufgliederung der Amyloidosefälle nach Alter und Geschlecht.

	♀		♂	
Alter	unters. Fälle	pos.	gesamt	pos.
unter 20 J.	20	--	4	--
21-40 J.	34	3	10	--
41-60 J.	24	3	5	1
über 61 J.	1	--	--	--

Bei der Autopsie wurden bei manchen Patienten mehrere Krankheiten diagnostiziert; ein Aufschluß über die aufgetretenen Krankheiten und gleichzeitig vorkommenden Amyloidosen ergibt die Tabelle Nr. 5

Krankheit	Anzahl der Fälle	Amyloidablagerungen
Myocarditis	15	1
Malaria	13	--
Pneumonie	12	3
Leberzirrhose	11	2
Encephalitis	10	--
Colitis	9	--
Leber-Carcinom	9	1
Sepsis	9	--
Amöbiasis	9	--
Arteriosklerose	9	2
Bilharziose	8	--
Tuberkulose	7	1
maligne Tumoren	7	1
Apoplexie	7	1
Endokarditis	7	--
Herzfehler	6	1
Lues	5	1
Pankreatitis	5	--
Morb. Brightii	4	--
Beri-Beri	3	--
Typhus	3	--
Lungenembolie	3	--
Perikarditis	3	--
Trypanosomen	3	--
Ulcus	2	--
Epilepsie	2	--
Diabetes	2	1
Morb. Hodgkin	1	--
Lupus erythematodes	1	--
Pyelonephritis	1	1

Tabelle 5: Aufgetretene Krankheiten und gleichzeitige Amyloidablagerungen.

ekt. r.	Ge- schl.	Al- ter	Herz	Darm	Le- ber	Milz	Niere	Pan- kreas	Lun- ge	Ly. kno- ten	Ge- fäße	Ne- ben- niere	Haut	Ablagerungstyp
742	♂	45	+	ø	ø	ø	ø	ø	-	ø	ø	ø	-	Herzamyloid peri- kollagen (general.?)
749	♀	35	+	-	+	+	+	-	+	+	-	-	-	generalis. peri- kollagen
753	♀	45	-	-	-	-	-	+	-	-	ø	-	ø	Inselamyloid lokal perikollagen
1090	♀	26	+	+	+	+	+	+	ø	ø	+	+	-	generalis. perireticulär
1110	♀	34	+	-	-	ø	-	-	ø	-	ø	-	-	Herzamyloid peri- kollagen lokal
1130	♀	60	-	-	-	ø	+	ø	ø	ø	ø	ø	ø	lokal perikollagen
1193	♀	60	ø	ø	-	-	-	ø	ø	ø	+	ø	ø	Aortenamyloid lokal perikollagen

Tabelle 6: Untersuchte amyloidhaltige Fälle

+ = pos. Organe (Amyloidablagerungen)
- = neg. Organe
ø = nicht untersuchte Organe

Bei den polarisationsoptisch nachgewiesenen Amyloidosefällen waren nicht immer dieselben Organe zur Untersuchung vorhanden. Ein Überblick über die untersuchten pos. Fälle sowie über den Ablagerungstyp der Amyloidosen ergibt Tabelle 6 (Seite 35):

In dem folgenden Teil dieser Arbeit werden die klinischen und pathologischen Befunde der Sektionsfälle genau beschrieben, bei denen Amyloid nachgewiesen werden konnte.

1. Fall:
========

Sektions-Nr. 742 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Diop M' Bake
45 Jahre, männlich
Klinikaufnahme: 20. 9. 1957
Todestag: 26. 9. 1957

Anamnese und klinischer Befund: Klinikaufnahme wegen Durchfall sowie schwerer Anämie. Der Kranke hat Fieber (pulmonaler Infekt?). Er ist sehr kachektisch. Bei der Palpation findet man eine große Milz sowie eine kleine Leber. Die Leberfunktionen sind schwer verändert. Bei der Röntgenuntersuchung des Thorax zeigen sich beiderseits basal fibröse Infiltrate, die als multiple kleine helle Stellen erkennbar sind und an die Möglichkeit einer Bronchusdilatation denken lassen.
Weiterhin wird eine positive Wassermann Reaktion gefunden.

Klinische Diagnose: Kachexie, Leberzirrhose.

Sektionsbefund (gekürzt): Der 45jährige Mann mit gut entwickelter Muskulatur zeigt keine Oedeme, der Peritonealraum enthält etwa 1 Liter hellen Ascites und weist

Verklebungen mit der Leber und der Milz auf.
Der Thorax ist symmetrisch, an beiden Lungen sind fibröse Adhäsionen sowie linksseitig ein leicht hämorrhagischer Pleuraerguß vorhanden.

Herz: Herzbeutel enthält etwa 20 cm^3 helle Flüssigkeit. Das Herz selbst ist nicht vergrößert, es entspricht der Faust des Kranken und wiegt 260 gr. Keine Dilatation oder Hypertrophie vorhanden. Die Herzklappen sind unauffällig, nur die Aortenklappen sehen weißlich aus, ihre hintere Klappe weist eine 3 x 1 mm große Perforation auf. Histologisch zeigt sich ein interstitielles Oedem zwischen den Herzmuskelfasern.
Die Aorta ist glatt, nachgiebig, mikroskopisch zeigt sie Entzündungszeichen.

Lungen: Beiderseits läßt sich Oedemflüssigkeit abstreifen. Der rechte Unterlappen ist klein, fest mit karnifizierten Narben. Im linken Unterlappen ist eine chronische Bronchitis zu erkennen. Die Hiluslymphknoten sind vergrößert und zeigen Anthrakose.

Leber: Sie wiegt 1080 gr und hat eine unregelmäßige höckrige Oberfläche sowie Safranfarbe. Die Konsistenz ist sehr derb. Mikroskopisch findet man eine großknotige Zirrhose, wahrscheinlich nicht entzündlicher Genese sowie geringe Adenomatose. Die Pfortader zeigt eine adhärente Thrombose, die sich bis in die Milzvene hinein erstreckt.

Milz: Die beigefarbene Milz hat derb-elastische Konsistenz und wiegt 100 gr. Sie zeigt mikroskopisch Fibrose sowie großknotige Reticulose.

Pancreas: Das Organ ist klein, derb und enthält fibröse Knoten. Histologisch ist eine interstitielle Sklerose vorhanden.

Magen-Darm-Kanal: Der Oesophagus ist dilatiert, die Schleimhaut ist unregelmäßig, im unteren Drittel sind Varizen mit zahlreichen Rupturen vorhanden. Magen, Dünndarm und Dickdarm sind dilatiert und enthalten gewaltige Mengen Blut; ihre Schleimhaut weist keine Veränderungen auf.

Niere: Mikroskopisch unauffällig. In den Tubuli contorti und Glomerula findet man starke Eiweißablagerungen.

Patholog. Befunde: Kachexie
großknotige Leberzirrhose mit Pylephlebitis
Splenomegalie, Milzvenenthrombose
Chron. Pneumonie des rechten Unterlappens sowie chron. Bronchitis mit Bronchiektasen
syphilitische Aortitis

Todesursache: Oesophagusvarizenblutung

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Herz:	pos. perikollagen
Haut:	negativ
Lunge:	negativ

Herz: Unter dem Endokard, insbesondere dem des Vorhofes ist eine schmale Zone vorhanden, in der die Sarkolemmschläuche der Herzmuskelfasern sehr feine perikollagene Amyloidablagerungen aufweisen. In der Media einiger kleiner Arterien liegt Amyloid, ihre Intima ist frei; ebenso sind wenige Arteriolen amyloidpositiv. Es wurden mehrere Schnitte untersucht, die alle denselben Befund aufwiesen.

Haut: Die Epidermis zeigt mäßige Verhornung. Die Zellen der Basalschicht enthalten viel Pigment. Im Corium sind einzelne kleine Gefäße zu erkennen. Das subcutane Fettgewebe ist deutlich ausgeprägt und weist viele Kapillaren auf. Amyloid ist sowohl in der Cutis wie auch in der Subcutis nicht nachweisbar.

Lunge: Die Lungenalveolen sind mit oedematöser Flüssigkeit ausgefüllt. Ihre Kapillaren sind hyperämisch. Die Bronchialwände sind durch Granulationsgewebe stark ver-

dickt. Im Bronchuslumen ist stellenweise leucocytenreicher Eiter zu erkennen. Im übrigen ist eine ausgeprägte Anthrakose sichtbar.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Diagnose: perikollagene Amyloidablagerungen im Herz.

2. Fall:
========

Sektions-Nr. 749 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Fatou Sow
35 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: 28. 2. 1957
Todestag: 3. 10. 1957

Anamnese und klinischer Befund: Die Patientin kam am 28. 2. 1957 zur Behandlung eines Leberzellcarcinoms in die Klinik. Es wurde mit Coenzym A behandelt, wobei vorübergehend eine gewaltige Rückbildung eintrat. Eine Biopsie ergab ein gut ausdifferenziertes trabekuläres oder vesikulotrabekuläres hepatocelluläres Carcinom.

Klinische Diagnose: Leberneoplasma.

Sektionsbefund: Die 35jährige sehr kachektische Frau weist eine starke Exsiccose auf. Man tastet einen Tumor im Epigastrium. Das Peritoneum ist hyperämisch und zeigt um die Leber herum Adhäsionen. Verdacht auf Peritonitis carcinomatosa.

Herz: klein, schlaff, wiegt 190 gr. Die Muskulatur ist extrem blaß und zeigt Tigerung. Die Klappen sind unauffällig. Histologisch liegt ein interstitielles Oedem vor. In der Vena cava inferior befindet sich eine enorme karzinomatöse Thrombose, die 3/4 des Lumens einnimmt.

Lunge: beide gleich. Die Pleura ist stellenweise verdickt und enthält 8 erbsgroße, ziemlich derbe Knoten, die von Varizen umgeben sind. In den Lungenarterien sind einzelne derbe carcinomatöse Thrombosen vorhanden, eine davon verursachte im linken Unterlappen einen Infarkt. Die Bronchen sind hyperämisch, die kleinen Bronchen sind geschwollen (Bronchiolitis obliterans?). Histologisch läßt sich eine Bronchopneumonie mit herdförmiger hämorrhagisch-eitriger und oedematöser Alveolitis sowie zahlreiche intraabdominelle Metastasen nachweisen.

Leber: Die Leber wiegt 2450 gr., ihr rechter Leberlappen ist glatt, violett und hart; keine Zirrhose. Im linken Lappen liegen einige faustgroße tumorartige, konfluierende Knoten. Eine Thrombose der linken Lebervene reicht bis in den rechten Vorhof. Die histolog. Untersuchung ergibt ein trabekuläres, gut ausdifferenziertes Leberzellcarcinom, das viele Plasmazellen enthält. Es entwickelt sich auf einergroßknotigen Leberzirrhose mit aktivem Adenom. In der Leber sind neugebildete Pseudolobuli zu erkennen, das Infiltrat der zirrhot. Felder ist mäßig. Metastasen dieses Carcinoms findet man nicht nur in der Lunge sondern auch in den Lymphknoten des Pancreas. Die Leberhiluslymphknoten sind vergrößert, erscheinen aber nicht carcinomatös.

Milz: Sie wiegt 180 gr., ist schlaff und beim Schnitt unauffällig.

Pancreas: gestaut, mikroskopisch trifft man große Umbildungen an.

Magen-Darm-Kanal: Der Oesophaus zeigt Varizen, die man ebenfalls im Rektum und in der Nähe der Umbilikalvenen antrifft. Magen, Dünndarm und Dickdarm sind gestaut und haben einzelne Schleimhautblutungen.

Niere: unauffällig.

Patholog. Befunde: Primäres Leberzellkarzinom, Metastasen
großknotige Leberzirrhose
Bronchopneumonie

Todesursache: Leberneoplasma

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Herz:	pos. perikollagen
Lunge:	pos. perikollagen
Leber:	pos. perikollagen
Lymphknoten:	pos. perikollagen
Milz:	pos. perikollagen
Niere:	pos. perikollagen
Haut:	negativ
Pankreas:	negativ
Tumor:	negativ
Ileum:	negativ
Duodenum:	negativ
Magen:	negativ
N'Niere:	negativ
Ganglien:	negativ
Muskel:	negativ
Aorta:	negativ
Colon:	negativ
Schilddrüse:	negativ
Mamma:	negativ

Herz: Das Epikard sowie das subepikardiale Bindegewebe sind frei von Amyloid, ebenso kann im Myocard und in den Coronargefäßen kein Amyloid nachgewiesen werden. Dagegen geben in einem breiten Streifen dicht unter dem Vorhofsendocard die Sarkolemmschläuche die für Amyloid typische grüne Polarisationsfarbe. In den kammernahen Anteilen des Vorhof-

myocards sind neben den Sarkolemmschläuchen auch die dazwischenliegenden kollagenen Fasern amyloidpositiv.

Lunge: Neben Lungengewebe, das eine Bronchopneumonie erkennen läßt und mehrere Carcinommetastasen zeigt, sind in diesem Präparat noch ein quer getroffener Hauptbronchus sowie eine Pulmonalarterie und -Vene zu sehen. Die bindegewebige Kapsel des Bronchialknorpels zeigt an mehreren Stellen z. T. starke Amyloidablagerungen. Im Stroma der seromucinösen Bronchialdrüsen ist ebenfalls Amyloid zu erkennen. In der Muskelschicht unterhalb des mehrreihigen Flimmerepithels liegen streifige und knäuelartige Anhäufungen von kollagenen amyloidhaltigen Fasern. An einem zweiten quer geschnittenen Bronchus enthält die ganze Tunica muscularis Amyloid. Der benachbarte Lymphknoten ist nicht befallen, ein weiterer kleiner Lymphknoten nahe der Pulmonalarterie zeigt einige amyloidpositive Bindegewebsstränge. Ein Ast der Pulmonalvene ist frei von Amyloid, der zweite Ast zeigt in der Media die grüne Polarisationsfarbe, die auf Amyloid hinweist; in der Pulmonalarterie ist nur in der Media Amyloid nachweisbar.
Ein weiteres Präparat der Lunge läßt zusätzlich in der Adventitia der Pulmonalvene noch Amyloid erkennen. Die Intima der großen Gefäße ist stets frei, einige kleine Arterien und Venen enthalten in der Media und Adventitia geringe Amyloidablagerungen.

Leber: In der zirrhotisch veränderten Leber liegt ein trabekulär angeordnetes Leberzellcarcinom, das frei von Amyloid ist. Die Leber ist sehr starr, von Bindegewebe durchsetzt und hat ihren lobulären Aufbau verloren; ihre Leberzellbalken sind atrophisch. Die Bindegewebsstränge zeigen an mehreren Stellen mäßige, z. T. auch starke Amyloidablagerungen. Sämtliche Gefäße dieses Präparates enthalten kein Amyloid.

Lymphknoten: Der Lymphknoten zeigt einen normalen Aufbau. An mehreren Stellen leuchten die Bindegewebsstränge in einer für Amyloid charakteristischen grünen

anomalen Polarisationsfarbe auf. Die Kapsel ist nicht verändert.

Milz: In der Milz ist entlang der kollagenen Fasern einiger Milztrabekel Amyloid abgelagert, die Kapsel ist stellenweise von Amyloid befallen; sonst zeigt das Organ noch Anzeichen einer Stauung.

Niere: Sie zeigt starke autolytische Veränderungen, nur eine mittelgroße Arterie enthält in der Adventitia und Media Amyloid, im übrigen ist das Organ unauffällig.

Haut: Das Präparat läßt Haare sowie Schweißdrüsen erkennen. Die Basalschicht der Epidermis enthält viel Pigment. Im Corium sind mehrere kleine Herde mit Rundzellinfiltraten zu erkennen. Das subcutane Fettgewebe ist gut ausgeprägt und enthält viele Gefäße.
Amyloid ist sowohl in der Cutis wie auch in der Subcutis nicht nachweisbar.

Pancreas: Das Organ zeigt einen normalen histologischen Aufbau. Die Inseln sowie der exokrine Anteil sind gut ausgeprägt. Die Gefäße sind gestaut.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Tumor: In einer großknotigen zirrhotisch veränderten Leber ist ein gut ausdifferenziertes trabekuläres Leberzellkarzinom mit vielen Plasmazellen zu erkennen.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Ileum: Die Schleimhaut ist nur zum Teil erhalten. Unter der Schleimhaut sind einzelne submucöse Blutungen zu erkennen. Die Gefäße der Submucosa sowie der Muskularis sind gestaut.
Amyloid ist nicht zu erkennen.

Duodenum: Die Schleimhaut ist meist gut erhalten. Auch hier sind vereinzelt submucöse Blutungen zu erkennen. Die Muskularis zeigt keine Veränderungen.
Kein Amyloid nachweisbar.

Magen: Die Schleimhaut ist sehr dünn. Unter ihr sind kleine Blutansammlungen zu erkennen. Die Muskulatur ist sehr dünn. Die Gefäße sind prall gefüllt mit Erythrocyten.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Nebenniere: Das Organ hat einen normalen Aufbau. Die Zona glomerulosa sowie fasciculata und reticularis sind gut zu erkennen. Ein kleines gut abgekapseltes Adenom ist zu erkennen. Außerhalb der Kapsel ist viel Fett vorhanden. Die gut sichtbaren Gefäße sowie das Organ selbst enthalten keine Amyloidablagerungen.

Ganglion: In dem von einer deutlichen Kapsel umgebenen Ganglion sind multipolare Ganglienzellen sowie längsgeschnittene Nervenfasern zu erkennen. Dazwischen liegen vereinzelt Blutkapillaren.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Muskel: Die Querstreifung ist deutlich zu erkennen. Zwischen den einzelnen Muskelbündeln liegen viele Kapillaren. Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Aorta: Die Intima ist nicht verbreitert, die Tunica Media zeigt einen regelmäßigen Aufbau. In dem adventitiellen Bindegewebe sind viele Gefäße zu erkennen, aber nirgends kann Amyloid nachgewiesen werden.

Colon: Die Schleimhaut zeigt mehrere Erosionen mit Rundzellinfiltraten sowie submucöse Blutungen. Die Gefäße sind gestaut.
Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Schilddrüse: Die Kapsel, die an einer Stelle zu erkennen ist, ist ziemlich dick. Von ihr ziehen stark gefäßhaltige Trabekel nach innen, zwischen die mäßig kolloidhaltigen Follikel.
Kein Amyloid nachweisbar.

Mamma: In dem sehr derben Bindegewebe liegen umgeben von lockerem Bindegewebe einzelne Drüsengänge mit prismatischem Epithel. Das weiter außen liegende Fettgewebe enthält viele Gefäße. Amyloid ist nirgends zu erkennen.

Diagnose: generalisierte perikollagene Amyloidose.

3. Fall:
========

Sektions-Nr. 753 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Boudy Sow
45 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: 1. 10. 1957
Todestag: 2. 10. 1957

Anamnese und klinischer Befund: Die 45jährige Frau, die wie mindestens 65 J. erscheint, kommt zur Behandlung eines Uterustumors in die Klinik (fragliches Fibrom). Sie wird wegen Diabetes mit praekomatösem Zustand in die medizinische Abteilung überwiesen. Trotz Behandlung mit Insulin und erfolgter Rehydratation verstirbt die Kranke einen Tag später.

Klinische Diagnose: Diabetes mit terminalem Koma bei einer Frau mit Uterustumor.

Sektionsbefund: Die mindestens 65 Jahre alt erscheinende Frau hat einen stark aufgetriebenen Bauch. Die Bauchhöhle enthält 400 cm^3 helle, klare Flüssigkeit. Die stark meteoristisch aufgetriebenen Darmschlingen sind bei Eintritt ins kleine Becken durch einen Uterustumor stenosiert.

Herz: Rechtsherzdilatation, keine Hypertrophie des rechten Ventrikels, keine Veränderung der Pulmonalklappen. Die Mitralklappen sind für 1 1/2 Finger durchgängig; sie sind geringgradig verdickt und tragen kleine weiße Flecke am Klappengrund. Die Aortenklappen sind ebenfalls verdickt. Das Myocard erscheint schlaff und braunrot. Die Coronargefäße sowie die Aorta ascendens sind sklerotisch verändert, während die Aorta descendens unauffällig ist. Die histologische Untersuchung ergibt eine interstitielle histiocytäre Myocarditis.

Lunge: Die rechte Lunge, die im Schnitt dunkel aussieht, ist kleiner als die linke; ihre Pleura ist verdickt, die Bronchen sind hyperämisch. Histologisch zeigt sich eine Stauung.

Leber: Sie ist groß, gestaut und in ihrer Konsistenz nicht verändert. Histologisch sieht man Anisochromie der Leberzellkerne sowie Vakuolenbildung, welche man bei Diabetes öfters beobachtet, weiterhin eine Aufhellung des Cytoplasmas.

Milz: Sie ist klein, schlaff, gestaut und läßt eine Hypertrophie der Trabekel sowie hyaline Degeneration der Arteriolen erkennen.

Pankreas: makroskopisch unauffällig. Mikroskopisch sieht man eine Hypertrophie des exokrinen Anteils, die Inseln sind deutlich ausgeprägt, aber ihr Zelltyp ist nicht bestimmbar.

Magen-Darm-Kanal: insgesamt dilatiert, die Magenschleimhaut ist gefältelt und hämorrhagisch.

Niere: Die Nierenoberfläche ist glatt. Auf beiden Seiten liegt eine Hydronephrose vor. Histologisch kann man eine Glomerulitis nachweisen mit Sklerose zahlreicher Glomerula; im übrigen ist das Organ stark autolytisch verändert.

Genitalorgane: Die Ovarien sind atrophisch. Das Uteruscavum ist durch Myome auf eine Länge von 18 cm ausgezogen. Die Schleimhaut ist weißlich und verdickt. Beide Tuben sind stenosiert und zeigen eine Hydrosalpinx, rechts ist sie so dick wie ein Frauenarm. Die Myome zeigen degenerative Veränderungen und Verkalkungen. Man kann nicht genau erkennen, ob der Tumor sarkomatös entartet ist, aber in den präaortalen Lymphknoten findet man multiple Metastasen.

Pathologische Befunde: maligner Tumor in einem myomatösen Uterus, Metastasen
Hydrosalpinx

Mechanischer Ileus
Sklerose der Coronargefäße und
Aorta ascendens
maligne Arteriolosklerose
Diabetes
Bright'sche Erkrankung

Todesursache: Coma diabeticum

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Leber:	negativ
Uterus:	negativ
Ovar:	negativ
Muskel:	negativ
Pankreas:	pos. perikollagen
Herz:	negativ
Ly-knoten:	negativ
Uterusfibrom:	negativ
Lunge:	negativ
Milz:	negativ
N'Niere:	negativ
Niere:	negativ
Colon:	negativ

Pankreas: Das Organ zeigt einen normalen Aufbau, die Langerhans'schen Inseln sind hypertrophiert. In einigen Inseln sieht man geringe Amyloidablagerungen. Nur eine einzige Insel zeigt massiven Amyloidbefall; die meisten von ihnen sind jedoch völlig frei. Es wurden mehrere Schnitte untersucht, die alle den gleichen Befund ergaben.

Leber: Die Leberzellen um die Zentralvenen herum sind zugrundegegangen und in der Läppchenperipherie ist eine Verfettung zu erkennen. Das Präparat zeigt das Bild einer Muskatnußleber mit Bildung von Stauungsstraßen, welche

massenhaft Erythrocyten enthalten. Die noch erhaltenen Leberzellen zeigen Anisocaryose und Anisochromie der Leberzellkerne. Weiterhin fällt die häufige Vakuolenbildung der Leberzellkerne auf.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Uterus: Die Schleimhaut ist verdickt. Im Myometrium findet man an einer Stelle knäuelartige Anhäufung von glatten Muskelfasern mit zentraler degenerativer Veränderung und Verkalkung. Eine bindegewebige Abkapselung ist nicht zu erkennen. Zwischen den dicht angeordneten Muskelfasern sind viele Gefäße zu sehen. Weiterhin fällt die Kernpolymorphie sowie Kernpolychromasie auf.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Ovar: Das Peritonealepithel ist abgeplattet. Das atrophische Ovar besteht aus einem dichten bindegewebigen z. T. wirbelartig angeordneten Faserfilz mit eingestreuten Corpora albicantia. Zentral im Mark des Ovars sind viele kleinere und größere Gefäße zu erkennen.
Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Muskel: Die Querstreifung ist deutlich zu erkennen. An einer Stelle zwischen den Muskelfasern ist ein kleines Rundzellinfiltrat zu erkennen. Zwischen den einzelnen Muskelbündeln sind Gefäße sichtbar.
Amyloid ist nicht vorhanden.

Herz: Das Präparat läßt sowohl Teile der Vorhofs- als auch der Kammermuskulatur erkennen. Die Klappe ist leicht verdickt sowie vaskularisiert und trägt am Klappengrund kleine Knötchen. Das Klappenendothel ist an einer Stelle zerstört, hier liegt ein Thrombus auf. Die Kerne der Herzmuskelfasern zeigen Anisocaryose sowie lebhafte Anisochromie. In den großen interstitiellen Räumen sieht man perivasculär dichte Histiocytenansammlungen als Hinweis für eine interstitielle Myocarditis.
Es kann nirgends Amyloid festgestellt werden.

Lymphknoten: Der Randsinus ist erweitert und dicht angefüllt mit abgelösten Reticulumzellen. Das lymphatische

Gewebe zeigt deutlich ausgeprägte Hyperplasie, die Sekundärfollikel sind vergrößert und haben gut sichtbare Reaktionszentren.
Im Lymphknoten sowie in den Gefäßen außerhalb der bindegewebigen Kapsel ist kein Amyloid nachweisbar.

Uterusfibrom: Im Myometrium findet man bindegewebig abgekapselt eine wirbelförmige Anordnung der glatten Muskelfasern. Im Zentrum des Knotens sind degenerative Veränderungen vorhanden. Die Zellkerne sind spindelig und lassen Polychromasie sowie Polymorphie erkennen.
Keine Amyloidablagerungen nachweisbar.

Lunge: Die Pleura ist verdickt ebenso die Alveolarsepten, welche die Alveolarräume einengen. In den Alveolen sind massenhaft Herzfehlerzellen vorhanden. Der angeschnittene Bronchus ist hyperämisch.
Amyloid ist nicht vorhanden.

Milz: Die Milztrabekel sind hypertrophiert. Die Sinusoide sind verbreitert und fibrosiert. Es ist eine chronische Stauung zu erkennen. Ein großer Teil der Arteriolen zeigt hyaline Degeneration. Die weiße Pulpa ist nur mäßig ausgeprägt.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Niere: Sehr viele Glomerula sind hyalin verödet. Die dazugehörigen Tubuli sind hochgradig atrophisch. Das interstitielle Bindegewebe ist verbreitert und lymphozytär infiltriert. Daneben sieht man kompensatorisch hypertrophierte Bezirke mit erhaltenen Glomerula und erweiterten Nierenkanälchen.
Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Colon: Die Schleimhaut ist hämorrhagisch. Die Gefäße sind prall gefüllt mit Erythrocyten.
Das Organ zeigt einen regelmäßigen Aufbau und enthält kein Amyloid.

Diagnose: lokale perikollagene Inselamyloidose

4. Fall:
========

Sektions-Nr. 1090 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
N' Dayé Anta
26 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: ??
Todestag: 30. 7. 1959

Anamnese und klinischer Befund: Die 26jährige Frau, deren Allgemeinzustand sehr reduziert ist, wirkt extrem kachektisch und leidet an Oedemen sowie Ulcerationen, die am Gesäß am stärksten sind. Seit 2 Monaten klagt sie über Dyspnoe und seit 10 Tagen hat sie fötide-eitrigen Auswurf. Weiterhin ist eine Dysproteinämie bekannt.

Klinische Diagnose: Lungentuberkulose

Sektionsbefund: 26jährige Frau mit Oedemen und Ulcerationen.

Herz: Das Epicard ist normal. Die Arterien sind nicht sklerotisch verändert. Das linke Herz ist hypertrophiert, die Mitralklappen sind leicht verdickt, die Sehnenfäden sind aber unauffällig. Im linken Ventrikel findet man einige Blutungen. Histologisch findet man ein interstitielles Oedem sowie Herde mit Faseratrophie; weiterhin Fibrose, Fibroblastose und lympho-histio-monocytäre Infiltrate. Die Aorta zeigt eine verdickte Intima sowie Atherome. In die Media sprossen Gefäße ein, weiterhin erkennt man eine Fibrose der Adventitia.

Lungen: Die Pleuren sind verdickt und teilweise adhärent. Beidseitig liegt eine exsudative knotige Lungentuberkulose vor mit massiver Verkäsung sowie Anthracose und interstitielle nekrotisierende Pneumonie. Weiterhin ist ein akutes Lungenoedem sowie eine leichte Stauung mit Herzfehlerzellen zu erkennen. In der sklerotisch veränderten Wand der Arteria pulmonalis und in den Hiluslymphknoten ist eine produktive Epitheloidzelltuberkulose

mit Langhans'schen Riesenzellen und einigen verkästen Nekrosen vorhanden. Außerdem litt die Patientin an Bronchiektasen. Die Bronchen öffnen sich in nekrotische Höhlen, die epithelialisiert sind und hämorrhagischen Inhalt und hyaline Narbenstränge enthalten.

Leber: Das Parenchym scheint makroskopisch wenig verändert, mikroskopisch sieht man Stauungsstraßen sowie gewaltige perilobuläre Verfettung und Vermehrung der Kupfferschen Sternzellen. In den Lebersinusoiden findet man Lymphocyten und eosinophile Granulocyten. Die Zentralvenen sind fibrosiert, eine Zirrhose liegt aber nicht vor.

Milz: Die rote Pulpa ist vermehrt, die Gefäße sind verdickt, die weiße Pulpa ist auf Kosten eines hyalin aussehenden Gewebes verschwunden, so daß das Organ wie konserviert aussieht.

Pankreas: atrophisch, die Inseln sind zahlreich und gut zu erkennen.

Magen-Darm-Kanal: Der Magen ist leicht atrophisch, nicht infiltriert. Der Dünndarm weist Entzündung der Zotten sowie Plasmazellinfiltrate und ein Oedem der Submucosa auf. Bei der histologischen Untersuchung wird der Verdacht auf Amyloidose der Gefäße der Submucosa des Duodenums und des Jejunums geäußert. Meißner'scher und Auerbach'scher Plexus sind stark verändert. Der Dickdarm zeigt hypertrophische, ulceröse, später gangränöse Colitis und Amöbiasis.

Niere: Die Oberfläche ist narbig eingezogen, was auf eine Arteriosklerose hinweist. Die Kapsel ist verdickt. Die Glomerula zeigen Zellvermehrung, die Arteriolen sind hyalinisiert und die Tubuli enthalten Kalkzylinder; ihre Epithelien sind niedrig und vakuolig verändert. Das Interstitium ist unauffällig.

Pathologische Befunde: Kachexie
Cavernöse beidseitige Lungentuberkulose
Pleuraschwarten
Beginn einer fibrösen Endo-Myocarditis

Colitis
Dysproteinämie, Verdacht auf Amyloidose
produktive Lymphknotentuberkulose
Amöbiasis

Todesursache: Akutes Lungenoedem bei cavernöser Lungentuberkulose.

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Leber:	pos. perireticulär
Jejunum:	pos. perireticulär
Niere:	pos. perireticulär
Milz:	pos. perireticulär
Herz:	pos. perireticulär
N'Niere:	pos. perireticulär
Pankreas:	pos. perireticulär
Duodenum:	pos. perireticulär
Magen:	pos. perireticulär
Ovar:	pos. perireticulär
Aorta:	pos. perireticulär
Haut:	negativ

Leber: Die Leber zeigt kleine herdförmige Nekrosen im Läppchenzentrum, die Epithelzellen sind nur noch um die Portalfelder herum erhalten und es ergibt sich das Bild einer Stauungsleber mit Stauungsstraßen. Die spärlichen Amyloidablagerungen in den Dissé'schen Räumen sind nur an den Stellen gut sichtbar, an denen die Leberepithelien zugrunde gegangen sind. Im Glisson'schen Dreieck läßt sich in der Intima der kleinen Arterien Amyloid erkennen, die Venen sind größtenteils frei, nur eine große Pfortadervene enthält in der Intima Amyloid, während um die Gallengänge nie Amyloid gefunden wird.

Jejunum: Das Präparat zeigt stellenweise starke entzündliche Infiltrate in den Zotten, außerdem sieht man

einen sehr dichten Amyloidbefall sämtlicher Kapillaren der Mucosa zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen. In der Submucosa enthalten die kleinen Arterien in der Intima und Media Amyloid, ebenso sind die Arteriolen und Kapillaren befallen, die großen Gefäße sind frei. In der Tunica muscularis findet man nur Amyloid in den Kapillaren.

Niere: Das histologische Bild der Niere ist nur wenig verändert. Die Glomerula enthalten sehr spärliche Amyloidablagerungen. Deutlicher ist Amyloid in der Intima und Media der großen Arterien der Nierenrinde zu erkennen, deren sämtliche Arteriae corticales radiatae befallen sind; die Venen dagegen sind frei. Weiterhin sind einige Arteriolen sowie intertubuläre Kapillaren amyloidhaltig. Der stärkste Amyloidbefall liegt an der Rinden-Mark-Grenze; hier findet man auch in der Intima der großen Venen sowie in den Arterien und Arteriolen, die auch im Nierenmark befallen sind, Amyloid.

Milz: Makroskopisch sowie auch bei mikroskopischer Betrachtung im Hellfeld sieht man große rote homogene Knoten. Die weiße Pulpa ist völlig verschwunden und durch Amyloid ersetzt. Die Trabekelarterien und -Venen sind unverändert, während die Follikelarterien befallen sind.

Herz: Zwischen den Herzmuskelfasern sieht man feine Amyloidablagerungen in der Wand der Kapillaren und Arteriolen. In der Intima und Media der mittelgroßen Arterien sowie in den Venen läßt sich ebenfalls Amyloid nachweisen.

Nebenniere: In dem die Nebenniere umgebenden Bindegewebe liegen mehrere kleine Arterien und Venen, deren Wände Amyloid enthalten. In einer größeren Vene außerhalb der Kapsel sowie in mehreren kleinen Arterien der bindegewebigen Kapsel ist Amyloid ringförmig abgelagert. In der Zona glomerulosa findet man kein Amyloid, dagegen ist es entlang den Zellsträngen der Zona fasciculata strichförmig zu sehen. Im Nebennierenmark konnte ich keine Amyloidablagerungen finden.

Pancreas: Das Organ ist insgesamt atrophisch, die Inseln dagegen sind deutlich zu erkennen. Der exokrine

Anteil sowie die Langerhans'schen Inseln sind frei, dagegen zeigen einige in den Bindegewebssepten gelegene Arterien in der Intima und Media sowie einige Venen Amyloid.

Duodenum: In der Mucosa kann man zwischen den Drüsenschläuchen einen sehr dichten Amyloidbefall sämtlicher Kapillaren erkennen. Die Kapillaren sowie Arteriolen der Muscularis mucosae sind ebenfalls sehr stark befallen. In der Submucosa enthalten alle größeren und kleineren Arterien in der Intima und größtenteils auch in der Media ebenso wie die Venen Amyloid. In den Gefäßen der submucösen Drüsen sowie um die Drüsen herum leuchtet die für Amyloid charakteristische grüne Polarisationsfarbe auf. Hier ist bei den größeren Arterien nur die Intima befallen. In der Tunica muscularis sind nur die Kapillaren befallen.

Magen: Im Stroma der Mucosa zwischen den einzelnen Drüsenschläuchen kann man sowohl in den Kapillaren wie auch in den mittleren und größeren Arterien Amyloidniederschläge erkennen. Die Arteriolen enthalten in ihrer ganzen Dicke Amyloid. Der stärkste Amyloidbefall in der Mucosa liegt im unteren Drittel nahe der Muscularis mucosae. Zwischen den Muskelfasern der Muskularis mucosae kann man ebenfalls streifige Amyloidablagerungen erkennen (wahrscheinlich längsgeschnittene Gefäße). In der submucösen Schicht liegt eine kleine Arterie, bei der nur die Intima Amyloid enthält; weiterhin sieht man eine größere Arterie, bei der die gesamte Intima und stellenweise auch die Media mit Amyloid durchtränkt ist, die benachbarte Vene leuchtet unter dem Endothel auch grün auf.

Ovar: In diesem Organ ist eine große Cyste sowie ein Corpus rubrum zu erkennen. Im Stroma dieses Organs liegt eine mittelgroße Arterie, die ebenso wie ihre benachbarte Vene in der Intima Amyloid erkennen läßt, aber die Ablagerung in der Venenwand ist sehr schwach. Weiterhin sind mehrere kleinere Arterien sowie Arteriolen amyloidpositiv. Bei einer großen Arterie leuchtet die grüne Polarisationsfarbe an der Intima-Media-Grenze auf.

Aorta: Die Intima sowie Media der Aorta sind frei von Amyloid, dagegen findet man in der Adventitia viele Kapillaren sowie kleinere Arterien und Venen mit typischen Amyloidablagerungen. In dem die Aorta umgebenden Fettgewebe sind auch die mittelgroßen Arterien in ihrer gesamten Dicke sowie mehrere größere Venen in der Intima und Media von Amyloid befallen.

Haut: Die Epidermis zeigt starke Verhornung; ihre Papillarleisten sind gut sichtbar. Die Basalzellschicht der Epidermis ist dicht mit Pigment ausgefüllt. Im Corium sind mehrere kleine Gefäße zu erkennen. Das subcutane Fettgewebe ist gut ausgeprägt und enthält viele Kapillaren. Amyloid ist sowohl in der Cutis wie auch in der Subcutis nicht nachweisbar.

Diagnose: generalisierte perireticuläre Amyloidose

5. Fall:
========

Sektions-Nr. 1110 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Fatou Diame
34 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: 23. 7. 1959
Todestag: 18. 8. 1959

Anamnese: Die Patientin ist verheiratet und hat 3 lebende Kinder, 2 starben in frühester Jugend. Die Kranke klagt seit einem Jahr über Atemnot. Sie kann etwa 50 m gehen, dann muß sie stehen bleiben; seit einiger Zeit liegt sie dauernd im Bett. Weiterhin klagt sie über teigige Schwellung der unteren Extremitäten, bei der auf Druck

eine Delle zurückbleibt. Diese Schwellung verschwand nach einigen Wochen wieder. Seit einer Woche bestehen erneut Oedeme. Außerdem leidet die Patientin unter heftigem, nächtlichen Husten. Sie gibt Schmerzen im rechten Hypochondrium und Epigastrium an. Die Kranke leidet seit einiger Zeit an Durchfällen, aber ohne Blut.

Befund: Die Kranke zeigt einen sehr schlechten Allgemeinzustand, ist sehr blaß und stark abgemagert (54 kg, 1,70 cm und gewaltige Oedeme). Außerdem hat sie Trommelschlegelfinger und ist somnolent.
Die Conjunctiven sind völlig entfärbt. An den unteren Extremitäten liegen mächtige teigige Oedeme vor. Die Temperatur ist subfebril. Der Puls ist schwach, träge und unregelmäßig. RR: 70/55 mm Hg.
Die Haare sind spröde und gerötet. Weiterhin hat die Patientin eine Ichthyosis der Haut sowie um die Lippen herum eine Vitiligo.

Thorax: Herzspitzenstoß im 5. oder 6. ICR in der Mediaclavicularlinie deutlich palpabel. Das Herz ist groß. Es liegt eine Arrhythmie vor. Weiterhin hört man ein systolisches Geräusch über der Herzmitte und über der Spitze mit geringer Ausstrahlung in die Axilla.

Lunge: Es liegt keine Dämpfung vor, das Atemgeräusch ist vesikulär. Röntgenologisch ergibt sich eine Hilusstauung.

Abdomen: Der Bauch ist stark überdehnt durch einen Ascites. Die Leber ist über 14 cm weit perkutierbar. Ihr Rand ist glatt, sie ist sehr schmerzhaft bei der Palpation.

Milz: Sie ist am Rippenbogen tastbar und ist bei der Perkussion vergrößert.

ZNS: Keine pathologischen Reflexe nachweisbar.

Laborbefunde: Blutsenkungsgeschwindigkeit: 60/80 mm n. W.
Erythrocyten: 1 970 000/ mm^3
Leucocyten: 7 100/ mm^3

Differential-Blutbild:	Neutro	79
	Eos	4
	Lympho	15
	Mono	2
Gesamteiweiß:	7,00 gr%	
Albumin:	1,70 gr%	
Globulin:	5,30 gr%	
$\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$:	$\frac{1,7}{5,3} = 0,32$	
Fibrinogen:	218 mg%	
Urin: Eiweiß:	pos.	
Zucker:	neg.	
Sediment:	Phosphat	
	amorphe Kristalle	
Stuhl:	keine Parasiten	
Ascites:	reich an Erys	
	Albumin 1,2 gr%	
10. 8. Gesamteiweiß	7,4 gr%	
Harnstoff:	102 mg%	
Lipide:	340 mg%	
Cholesterin:	107 mg%	
14. 8. Harnstoff:	120 mg%	

Therapie und Verlauf: Die Patientin bekam 10 Transfusionen, 3 Tabl./Woche Diamox, weiterhin Analeptica: Spantocamphe und Coramin. Es wurde eine Therapie zur Behandlung der Anämie eingeleitet. Im Verlauf zeigte sich eine leichte Verschlechterung des Zustandes, die Oedeme nehmen zu und der Ascites bildet sich schnell zurück. Der Blutdruck besserte sich auf 105/75 mm Hg. Die Temperaturen waren stets subfebril. Am 10. 8. bekam die Patientin Kopfschmerzen, Schwächeanfälle und Schwindel. Außerdem setzte sie 4 x flüssigen Durchfall ab und wurde zunehmend delirant.

Auskultatorisch ergaben sich feuchte Rasselgeräusche über beiden Lungenfeldern. Über dem Herz hörte man ein organisch

bedingtes systolisches Geräusch. Seitdem liegt die Kranke in Agonie mit zunehmender Azotämie. Der Blutdruck verschlechtert sich auf 75/70 mm Hg., terminal tritt noch Hämatemesis auf.

Klinische Diagnose: Endocarditis lenta.

Sektionsbefund: Sehr schlechter Allgemeinbefund, Kachexie, gewaltige Oedeme, die bis zum Rücken reichen. Trommelschlegelfinger der oberen und unteren Extremitäten. Die axillären und inguinalen Lymphknoten sind stark geschwollen. Das Abdomen ist stark dilatiert. Der Bauch ist meteoristisch aufgetrieben und im Bauchraum befinden sich 2 l hämorrhagische Flüssigkeit.

Thorax: Beidseitig liegt ein 500 cm^3 starker hämorrhagischer Pleuraerguß vor, der Herzbeutel enthält ebenfalls 200 cm^3 gelbliche Flüssigkeit, die Gerinnsel bildet.

Herz: Es hat die Größe beider Fäuste der Patientin und wiegt 420 gr. Der rechte Vorhof ist dilatiert und man findet einen hämorrhagischen Infarkt. Die Tricuspidalklappen sind für 3 Finger durchgängig. Die vordere Klappe sowie die Sehnenfäden sind stark verdickt und sehen narbig aus, die übrigen Klappen sind nur leicht verdickt. Der rechte Ventrikel ist hypertrophiert und dilatiert. Die Pulmonalklappen erscheinen normal. Das linke Herz ist ebenfalls hypertrophiert und dilatiert. Die Mitralklappen sind sehr verändert; sie sind stenosiert, entrundet und zeigen zahlreiche große weißliche Wucherungen. Nur noch Reste der Klappen sind vorhanden. Das fibröse Endokard ist mit kleinen weißen Flecken übersät und zeigt auf dem Septum gelbliche blumenkohlartige Wucherungen. Die Aortenklappen sind durch Wucherungen stenosiert, die schokoladenfarbenen Eiter entleeren.

Lunge: Beide Seiten sind gleich groß und wiegen je 500 gr. Sie sind dunkel, grauviolett, schwer und zeigen Anthracose. Die Hiluslymphknoten sind vergrößert. Beim Schnitt erscheint das Parenchym sehr feucht. Es ist angefüllt mit Magenflüssigkeit und läßt eine terminale Aspirationspneumonie erkennen. Embolien sind keine vorhanden.

Leber: Sie wiegt 1175 gr. und hat eine schlaffe Konsistenz. Die Kapsel ist über einem kleinen Cavernom narbig eingezogen. Sonst bietet sie das Bild einer beigen Muskatnußleber.

Milz: Sie wiegt 180 gr., ist mit der Umgebung verklebt und zeigt multiple Infarktnarben. Die Konsistenz ist vermehrt. Im Schnitt findet man eine Fibrose, die weiße Pulpa ist stark reduziert. Man erkennt multiple Infarkte an der Oberfläche und in der Tiefe im Organisationsstadium.

Pancreas: unauffällig

Niere: Die Rinde erscheint hyperämisch während das Mark wenig verändert ist. Das linke Nierenbecken ist kelchförmig deformiert. In mehreren Kelchen findet man submucöse Blutungen. Beim Schnitt erscheint das Parenchym unregelmäßig gestreift und punktiert.

Magen-Darm-Kanal: insgesamt dilatiert und mit kaffeesatzartigem Blut angefüllt. Die Magenschleimhaut ist diffus verändert mit napfförmigen hämorrhagischen Zonen. Im Bulbus duodeni sind kleine Schleimhauterosionen sichtbar. Das Colon zeigt eine schwer beschädigte Schleimhaut.

Patholog. Befunde: Loehlein' Herdnephritis
Lenta-Sepsis
Anasarka
Bilharziose der Blase und Lunge
Trommelschlegelfinger
terminale Aspirationspneumonie

Todesursache: Sepsis durch nicht hämolytische Streptokokken.

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Herz:	pos. perikollagen
Leber:	negativ
Pancreas:	negativ
Lymphknoten:	negativ

N'Niere:	negativ
Magen:	negativ
Niere:	negativ
Haut:	negativ

Herz: Zwischen den Herzmuskelfasern, insbesondere in einem breiten Streifen unterhalb des Endokards findet man entlang sämtlicher Fasern des Bindegewebsgerüstes Amyloid. Bei den vom Endokard entfernten Teilen des Herzmuskels sind nur noch die Sarkolemmschläuche der einzelnen Muskelfasern amyloidpositiv. Eine große Arterie zeigt im Bindegewebe der Adventitia Amyloidablagerungen, während die Intima und Media frei sind. Eine Vene läßt ebenfalls Amyloid erkennen. Die übrigen Gefäße sind alle frei.

Leber: Das Präparat zeigt das Bild einer Muskatnußleber. Um die Zentralvene herum sind die Leberzellbalken zugrundegegangen und die Peripherie zeigt Verfettung. Es haben sich zentrale Stauungsstraßen ausgebildet, die massenhaft Erythrocyten enthalten.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Pancreas: Das Organ zeigt einen normalen histologischen Aufbau. Der exokrine Anteil sowie die Langerhans'schen Inseln sind gut ausgeprägt. Die Gefäße weisen keine Veränderungen auf.
Amyloid ist nicht zu erkennen.

Lymphknoten: Der Aufbau des Lymphknotens ist gut zu erkennen. Der Randsinus ist angefüllt mit abgelösten Reticulumzellen. Das lymphatische Gewebe ist hypertrophiert, die Sekundärfollikel sind groß und zeigen gut ausgeprägte Reaktionszentren.
Amyloid ist sowohl in dem Lymphknoten als auch in den Gefäßen des umgebenden Bindegewebes nicht zu sehen.

Nebenniere: Die Rinde ist schmal. Das Mark grenzt nach außen an ein perlmutterartiges Band.
Amyloid ist nicht zu erkennen.

Magen: Die Schleimhaut ist diffus verändert und weist napfförmige hämorrhagische Zonen auf, die von einem zell-

reichen Granulationsgewebe umgeben sind.
Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Haut: Die Epidermis zeigt mäßige Verhornung. Ihre Basalzellschicht enthält viel Pigment. Das subcutane Fettgewebe zeigt einen lobulären Aufbau und enthält viele Gefäße.
Sowohl die Cutis wie auch die Subcutis enthalten kein Amyloid.

Niere: Die Rinde ist hyperämisch. Die Kapillaren sind dicht angefüllt mit Erythrocyten. Einzelne Glomerula sind hyalin verödet. Im Nierenmark sieht man an mehreren Stellen dichte Leucocytenansammlungen mit Gewebsnekrosen.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Diagnose: lokale perikollagene Amyloidablagerungen im Herz.

6. Fall:
========

Sektions-Nr. 1130 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Tauty Bakhane
ca. 60 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: 3. 10. 1959
Todestag: 12. 10. 1959

Anamnese: Seit 2 Monaten klagt die Patientin über Schwellung der unteren Extremitäten und Atemnot bei Belastung. Sonst findet man in der Anamnese keine Besonderheiten.

Befund: Die ca. 60jährige Frau weist starke Oedeme der unteren Extremitäten auf, die bis zu den Lenden hochsteigen. Weiterhin leidet die Patientin an Anasarka sowie starker schuppiger Veränderung der Haut; insbesondere der

Wadenrückfläche, der Schenkel und der Schultern. An der Vorderfläche der unteren Extremität findet man Desquamationen und sezernierende Erosionen. Die Füße, Gesicht, Hände und Unterarme lassen Hyperpigmentationen erkennen. Der Bauch ist geringgradig gebläht. Die Leber ist nicht vergrößert. Über der Basis der rechten Lunge ist eine Dämpfung festzustellen. Der Herzrhythmus ist normal.

Laborbefunde: Harnstoff: 25 mg%
Urin: Eiweiß: neg.
Zucker: neg.
Sediment: einzelne hyaline Zylinder
Wassermann'sche Reaktion: pos.
Gesamteiweiß: 4,40 gr%
Albumin: 1,45 gr%
Globulin: 2,95 gr%
$\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}} = \frac{1,45}{2,95} = 0,49$
Gesamtcholesterin: 48 mg%
verestertes Cholest.: 21 mg%
Stuhl: Paracoli
Aerobakter aerogenes
Knochenmark: arm an kernhaltigen Zellen, aber normales Verhältnis der einzelnen Zellen zueinander.

Verlauf und Therapie: Die Kranke bekommt salzarme Kost und die Erlaubnis, Fleisch- und Fischsuppen zu essen. Sie wird mit Bécozyme im., 2 Tage lang mit Opium und 10 Tabl. CHQ sowie 3 Tabletten Litison behandelt. Weiterhin bekommt sie eiweißreiche Kost, Adrenoxyl, K-Thrombyl und Somathosmane 50 mg.
Es tritt eine leichte Besserung in ihrem Befinden ein. Die Kranke spricht lebhaft, läuft herum und ist ziemlich aktiv. Sie verstirbt am Abend völlig unerwartet ohne vorherige besondere klinische Symptome.

Klinische Diagnose: Anasarka
Alterskwashiorkor

Sektionsbefund: Bei der sehr abgemagerten ca. 60jährigen Frau reichen die Oedeme der unteren Extremitäten bis zur Basis des Thorax hinauf. Auch der Hals erscheint teigig infiltriert. Die Halsvenen sind gestaut. Die Haut ist stark verändert. An Knien, Fußrücken und Ellbogen liegt eine starke Hyperkeratose vor, die Fußrücken weisen ebenfalls Erosionen auf.
Die Schleimhäute sind sehr blaß. Der Bauch ist gewölbt, die Bauchhöhle enthält 1 1/2 l klare Flüssigkeit. Sämtliche Organe sind stark ausgeblutet. Die Pleurahöhlen enthalten rechts ca. 200 cm^3 und links ca. 30 cm^3 zitronengelbe Flüssigkeit. Die retrosternalen Lymphknoten sind vergrößert. Das Perikard enthält ebenfalls 60 cm^3 helle Flüssigkeit.

Herz: Gewicht 200 gr. Es ist klein, blaß und atrophisch und hat viel gallertiges Fett an Perikard. Das rechte Herz ist dilatiert. Die Klappen sind nicht verändert. Das linke Herz zeigt nur geringgradig verdickte Klappen; im Sinus coronarius findet man ein kleines Aneurysma.

Lungen: Gewicht je 550 gr. Die linke Lunge ist groß, schwer und kollabiert nicht. In den kleinen Ästen der Lungenarterien finden sich multiple Embolien. Die Bronchen enthalten flüssig-rosa Sputum.

Leber: 900 gr. schwer, blaß; ihre Konstistenz ist erhöht. Das Parenchym zeigt Stauung und fettige Degeneration.

Milz: unauffällig

Pancreas: sklerotisch verändert

Niere: Gewicht links 150 gr., rechts 100 gr. Die Kapsel der linken Niere macht einen höckrigen Eindruck mit gelben und roten Flecken. Beim Schnitt sieht man kleine Eiterherde, die vom Mark bis zur Kapsel reichen. Histologisch zeigt sich eine interstitielle ascendierende Nephritis. Bei der rechten Niere sieht man eine atrophische Rinde sowie ascendierende Eiterkanäle.

Blase: Sie ist groß und enthält Eiter; ihre Wand ist sehr hyperämisch.

Magen-Darm-Kanal: Insgesamt erscheint er extrem blaß. Der Oesophagus, dessen Schleimhaut multiple Erosionen zeigt, ist dilatiert. Der Magen mit seiner atrophischen, blassen Schleimhaut enthält kaffeesatzartiges Blut. Dünndarm und Dickdarm enthalten grünen pastösen Stuhl.

Patholog. Befunde: Alterskwashiorkor: Hautveränderungen
Anämie
Glossitis
Oesophagitis
Akute Pyelonephritis, Cystitis
Lungenembolien, akutes Lungenoedem
atroph. Pancreassklerose
Aortenektasie
Herzmuskelatrophie
eitrige Splenitis und Perisplenitis

Todesursache: akutes Lungenoedem, Lungenembolien

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Niere:	pos. perikollagen
Leber:	negativ
Ileum:	negativ
Herz:	negativ

Niere: In der Nierenrinde liegen in Glomerulumnähe kleine Rundzellinfiltrate; in diesen Infiltraten sind kollagene Fasern knäuelartig angeordnet. Diese Knäuel enthalten Amyloid. Weiterhin sieht man zwischen den Hauptstücken amyloidhaltige Bindegewebsstränge. Einzelne Glomerula sehen hyalinisiert aus und enthalten Amyloid. Bei den großen Arterien an der Rinden-Mark-Grenze und in Nierenbeckennähe sind die Sarkolemmschläuche der Tunica media amyloiddurchtränkt. Es sind sämtliche großen Arterien befallen.

Leber: Sie zeigt das Bild einer chronischen Stauung mit Stauungsnekrosen um die Zentralvenen herum. Die Läpp-

chenperipherie weist fettige Degeneration auf. Es haben sich Stauungsstraßen ausgebildet.
Amyloid ist nicht nachweisbar.

Ileum: Die Schleimhaut ist gleichmäßig atrophisch, sonst zeigt das Organ einen normalen Aufbau.
Amyloid kann nicht nachgewiesen werden.

Herz: Das Endokard der Kammer ist zart und nicht verändert. Das Myocard läßt die Querstreifung gut erkennen. Das subepicardiale Fettgewebe ist nur gering ausgeprägt. Die angeschnittene Klappe ist leicht verdickt und vascularisiert.
Amyloid ist nicht zu erkennen.

Diagnose: lokale perikollagene Amyloidablagerungen in der Niere.

7. Fall:

Sektions-Nr. 1193 des "Hôpital le DANTEC", DAKAR
Agnès Correa
ca. 60 Jahre, weiblich
Klinikaufnahme: 26. 12. 1959
Todestag: 17. 1. 1960

Anamnese: In der Nacht vom 25. auf 26. 12. steht die Kranke auf und stürzt plötzlich gelähmt zusammen ohne das Bewußtsein zu verlieren. Tags zuvor verspürte sie schon ein Kribbeln in ihrer linken unteren Extremität. Nach dem Sturz bleibt eine halbseitige Lähmung bestehen, ohne Koma aber mit Schwäche und Verwirrung.

Befund: Die sehr alt wirkende, abgemagerte Frau befindet sich in einem sehr schlechten Allgemeinzustand. Sie leidet unter Cheynes-Stokes-Anfällen. Ein Aneurysma der Carotis communis mit seinen breiten Pulsationen ist zu erkennen. Die peripheren Arterien sind alle sklerotisch verhärtet. Puls: 118/min

RR: 150/90 mm Hg.

Herz: Es liegt eine reguläre Tachykardie vor. Die Töne sind laut und rein.

Die Mitarbeit bei der Untersuchung ist schwierig. Die Reflexe sind überall abgeschwächt. Auf der linken Seite liegt eine Hemiplegie vor. Sensibilität??

Laborbefunde: Wassermann'sche Reaktion: pos.

Harnstoff:	51 mg%
Lipide:	780 mg%
Cholesterin:	272 mg%
Na:	134 mVal/L
K:	4,2 mVAl/L
Blutzucker:	130 mg%
Urin: Eiweiß:	neg.
Zucker:	neg.
Sediment:	Erys
	Epithelien
Gesamteiweiß:	7,0 gr%
Albumin:	2,6 gr%
Globulin:	4,4 gr%
$\frac{\text{Albumin}}{\text{Globulin}}$ =	$\frac{2,6}{4,4} = 0,59$

Therapie und Verlauf: Die Patientin wird mit Antibiotika, Largactil, Saluretica und Glucoseinfusionen behandelt. Zunächst entwickelt sich ihr Zustand zufriedenstellend, plötzlich tritt aber progressive Verschlechterung ein.

Klinische Diagnose: Hemiplegie infolge Gehirnerweichung

Sektionsbefund: Die ca. 60 Jahre alte Frau ist kachektisch und exsicciert und hat Oedeme des Fußrückens. Weiterhin leidet sie an Arthrosis des Knies und der Hüfte.

Herz: Gewicht 400 gr. Es zeigt Hypertrophie und Dilatation aller Herzhöhlen. Sämtliche Herzklappen zeigen geringgradige weißliche Verdickungen.

Gefäße: Die Aorta ist erweitert, im Thorakalbereich weist sie einen Durchmesser von 72 mm auf und zeigt starke Atherombildung mit Wandverkalkungen. Sämtliche Gefäße, auch die Coronargefäße sind infolge starker sklerotischer Veränderungen stenosiert.

Lunge: Gewicht beidseitig ca. 300 gr. Es liegt eine beträchtliche Erweiterung der sklerotisch veränderten Pulmonalarterie vor. Die Bronchen sind gleichmäßig weit, verkalkt und mit Eiter angefüllt.

Leber: Sie wiegt 850 gr., ist dunkel und stark gestaut.

Milz: 50 gr. schwer. Sie hat eine verdickte Kapsel und zeigt eine fibröse Pulpa.

Niere: unauffällig

Magen-Darm-Kanal: unauffällig

Gehirn: Basale Hirnsinus und die Art. carotis sind stark sklerotisch verändert, ebenso wie der Circulus Willisii. Im Gehirn, das schon stark mazeriert ist, findet man große Höhlenbildungen.

Patholog. Befunde: Syphilis der Aorta mit Ektasie. Starke Atheromatose der Aorta mit Stenosierung der rechten Art. iliaca comm.
Sklerose der Hirnbasisgefäße
Hemiplegie inf. Encephalomalacie
multiple Arthrosen

Todesursache: Apoplexie

Polarisationsmikroskopische Untersuchungen: Zur Verfügung standen:

Niere:	negativ
Muskel:	negativ
Aorta:	pos. perikollagen

Milz: negativ
Leber: negativ

Aorta: In diesem Gefäß findet man in der Media amyloidhaltige kollagene Fasern. Deutlich ist die Beziehung des Amyloids zu den Fibroblasten zu erkennen. Es wurden 5 verschiedene Schnitte untersucht, die alle den gleichen histologischen Befund aufwiesen.

Niere: Die Rinde sowie das Nierenmark zeigen einen normalen Aufbau. Die Rindenmarkgrenze ist gut zu erkennen. Einzelne größere Arterien sind sklerotisch verändert. Amyloid ist nicht vorhanden.

Muskel: Die Querstreifung ist gut sichtbar. Zwischen den einzelnen Muskelfasern liegen mehrere Gefäße, die alle frei von Amyloid sind.

Milz: Die Kapsel ist verdickt. Die Sinusoide der roten Pulpa sind fibrosiert. Die weiße Pulpa ist atrophisch.
Kein Amyloid nachweisbar.

Leber: Das Organ läßt eine ausgeprägte Stauung mit Atrophie der Läppchenzentren und peripherer Verfettung erkennen. Die Zentralvenenwände sind fibrosiert. Die Leber bildet das Bild einer Muskatnußleber.
Amyloid ist nicht vorhanden.

Diagnose: lokale perikollagene Amyloidablagerungen in der Aorta

DISKUSSION

Der Auswertung meiner Ergebnisse liegt die Einteilung der Amyloidosen in perireticuläre und perikollagene Amyloidosen, wie sie von HELLER et al. [48] und von MISSMAHL et al. [87] eingeführt wurden, zugrunde. Durch die polarisationsoptischen Untersuchungen kongorotgefärbter Schnitte ließen sich unter den 98 Autopsien aus DAKAR (SENEGAL), die sich aus einem nicht ausgewählten Krankengut zusammensetzten, 7 Fälle mit Amyloidablagerungen nachweisen. Somit ergibt sich nach meinen Untersuchungen für Dakar eine Amyloidosehäufigkeit von 7,15 %. Diese hohe Zahl, die keine vergleichbaren Werte in der Literatur aufweist, beruht sicher zum Teil auf der von MISSMAHL [91, 86] eingeführten sehr genauen Methode, mit Hilfe der Polarisationsmikroskopischen Untersuchung von kongorotgefärbten Schnitten Amyloid nachzuweisen. Diese Methode erlaubt,bereits kleinste Mengen Amyloid, das in einer anomalen grünen Polarisationsfarbe aufleuchtet, zu erkennen. Nur in einem Fall von perireticulärer Amyloidose konnte die Amyloiddiagnose bereits im Hellfeld gestellt werden. In allen anderen positiven Fällen waren die Ablagerungen so gering, daß sie bei alleiniger Betrachtung im Hellfeld nicht wahrgenommen werden konnten und somit der Erfassung entgangen wären.

Unter den 98 Patienten waren 79 Frauen, von denen 6 Amyloid aufwiesen, während unter den 19 untersuchten Männern nur einer Amyloid aufwies. Im Gegensatz zu den Feststellungen von BATTAGLIA [9], ROTH [109], HÄRTTER [45], JACOBI und GRAYZEL [53] sowie ZIEGLER [137], die alle ein Überwiegen des männlichen Geschlechts über das weibliche bei Amyloiderkrankungen feststellten, fand ich einen Amyloidbefall des männlichen Geschlechts in 5,25 % während bei den Frauen in 7,6 % eine Amyloidose nachweisbar war. Allerdings kann man aus diesen Ergebnissen keinen endgültigen Schluß ziehen, da etwa viermal soviele Frauen wie

Männer zur Untersuchung vorhanden waren und somit keine Grundlage zu einer endgültigen Aussage gegeben ist. Sehr bemerkenswert ist die hohe Anzahl von perikollagenen Amyloidablagerungen. Bei 6 Autopsien = 6,1 % aller Fälle wurden perikollagene Amyloidablagerungen nachgewiesen. Nur in einem Fall = 1,02 % der Patienten konnte ich eine perireticuläre Amyloidose finden. Die perireticuläre Amyloidose, die vorwiegend bei chronischen Infekten vorkommt, hatte früher in 80 - 90 % eine Tuberkulose als Ursache (JACOBI und GRAYZEL [53], AUERBACH und STEMMERMANN [5], ROSENBLATT [108]). Auch bei dem von mir gefundenen Fall von perireticulärer Amyloidose (Sektions-Nr. 1090) lag eine Lungentuberkulose als Grundkrankheit vor, und zwar litt die 26jährige Frau an einer cavernösen Lungentuberkulose. Histologisch konnte ich bei der Amyloidablagerung einen Sagomilztyp finden. Dieser Befund entspricht den Feststellungen TERBRÜGGENs [125], der einen Sagomilztyp meist in jüngerem Lebensalter bei der exsudativen Form der Tuberkulose gesehen hat. Nach RIX et al. [105], der den Verlauf der Tuberkulose bei Negern und Nordafrikanern verfolgte, nimmt die Tuberkulose bei Negern einen raschen Verlauf und neigt zu rascher exsudativer Verkäsung, was die Voraussetzung für eine Amyloidablagerung nach dem Sagomilztyp ist. Durch diesen von mir nachgewiesenen Fall von sekundärer Amyloidose kann das Vorkommen der generalisierten perireticulären Amyloidosen bei Negern bestätigt werden. Daß die perireticulären Amyloidosen in Afrika allerdings sehr selten sind, bewies bereits schon PRAS [101], der in Malawi mit Hilfe der Rektumbiopsie ein ausgewähltes Krankengut untersuchte und unter 103 Patienten mit fortgeschrittener Lungentuberkulose nur eine, und unter 167 Leprakranken nur 4 Amyloiderkrankungen fand, obwohl er mit der sehr empfindlichen polarisationsoptischen Methode untersuchte. Während, wie RIX et al. [105] fand, die Tuberkulose in SENEGAL von 1,2 % (1910) auf 41 % (1929) angestiegen ist, bleibt weiterhin das Auftreten von perireticulären Amyloidosen in Afrika eine Seltenheit. Bei der von mir gefundenen sekundären Amyloi-

dose sind überall dort Amyloidablagerungen wo reticuläre Fasern vorkommen. Sehr charakteristisch ist, wie schon von HELLER et al. [48] und MISSMAHL et al. [90] dargestellt, der Befall der Blutgefäße. In sämtlichen untersuchten Organen sind Kapillaren und Arteriolen amyloidhaltig. Die Arterien enthalten in der Intima und Media Amyloid und in den Venen leuchtet es unter dem Endothel in einer für Amyloid charakteristischen anomalen grünen Polarisationsfarbe auf. In der Leber ist das Amyloid in den Dissé'schen Räumen abgelagert und in der Milz in der weißen Pulpa. Nur die Haut zeigt kein Amyloid; hier sind auch sämtliche Gefäße im subcutanen Gewebe frei.

Wie schon früher erwähnt, fällt in diesem Untersuchungsgut das gehäufte Auftreten der perikollagenen Amyloidablagerungen auf. Unter den 98 Fällen waren 6 mit perikollagenen Amyloidablagerungen (= 6,1 % aller Autopsien) gefunden worden. Das Durchschnittsalter aller untersuchten Autopsien lag bei 33,7 Jahre, während die Träger perikollagener Amyloidablagerungen durchschnittlich 46,5 Jahre alt waren, so daß auch hier eine Bevorzugung des höheren Lebensalters vorliegt, wie dies schon SOYKA [121] 1876 auffiel. Er fand, daß die atypischen Amyloidablagerungen das höhere Lebensalter bevorzugen und hier gar nicht so selten auftreten. MATTHEWS [78] fand für die Paramyloidose ein Durchschnittsalter von 54,8 Jahre und HÄLLEN [44] von 60 Jahren. Das Durchschnittsalter der von mir untersuchten, primären Amyloidosefälle liegt also um 8,3 bzw. 13,5 Jahre niederer als die von MATTHEWS [78] bzw. von HÄLLEN [44] gefundenen Mittelwerte. Dies bestätigt wiederum die Feststellung von WRIGHT [136], der berichtet, daß die primäre Amyloidose in AFRIKA schon in jüngeren Jahren als in Europa auftritt. So waren 50 % seiner Patienten mit primärer Amyloidose unter 30 Jahre und sogar 85 % unter 40 Jahre. GOLDBERG [43] beschrieb sogar eine primäre Amyloidose bei einem 9jährigen Bantukind.

Unter diesen 6 Fällen mit perikollagenen Amyloidablagerungen waren in einem Fall eine generalisierte peri-

kollagene und in 5 Fällen lokale perikollagene Amyloidablagerungen vorhanden. Berechnet man den Anteil der perikollagenen Amyloidosen, so bilden sie 86 % aller gefundenen Amyloidosen. Dieser hohe Anteil beruht sicher nur zum Teil auf der sehr empfindlichen Nachweismethode; viel wahrscheinlicher ist, daß perikollagene Amyloidablagerungen in Afrika häufiger als in Europa auftreten, denn auch EDINGTON et al. [34] fand, daß die primären Amyloidosen 18 % aller Amyloidosen ausmachen. Diese Werte sind nach seinen Angaben niederer als in Ostafrika, wo noch höhere Werte verzeichnet werden. WRIGHT [136] fand unter 40 Amyloidosefällen sogar 26 Mal = 65 % eine primäre Amyloidose, so daß ein gehäuftes Vorkommen in Afrika gesichert ist. WRIGHT [136] ist auch der Meinung, daß im Gegensatz zu Europa die Frauen häufiger an primärer Amyloidose leiden als die Männer. Zu dieser Frage kann ich mich nicht äußern, obwohl ich bei 5 Frauen und nur bei einem Mann eine primäre perikollagene Amyloidose nachweisen konnte. Insgesamt wurden aber etwa viermal soviele Frauen wie Männer untersucht und deshalb kann ich keine endgültige Aussage machen. Auch BUERGER und BRAUNSTEIN [16] fanden bei Negerfrauen eine höhere Amyloidfrequenz als bei Männern.

Eine generalisierte perikollagene Amyloidose konnte nur in einem Fall sicher diagnostiziert werden (Sektions-Nr. 749) und zwar bei einer 35jährigen Frau, die an einem Lebercarcinom verstarb. Das Ablagerungsmuster dieser generalisierten Amyloidose wird durch die Verteilung der kollagenen Fasern bestimmt. Wie schon LUBARSCH [76] feststellte, sind auch hier Herz und Lunge besonders bei den Amyloidablagerungen bevorzugt. Daneben findet man im Bindegewebsstroma der Leber, Milz und Lymphknoten Amyloid. In der Niere enthält eine mittelgroße Arterie in Adventitia und Media Amyloid, während die Intima frei ist, was sehr charakteristisch für perikollagene Amyloidosen ist (HELLER et al. [48], MISSMAHL et al. [90]). Obwohl man für die primäre atypische Amyloidose bisher keine Grundkrankheit nachweisen konnte, glaubt HÜSSELMANN [52], der allerdings Untersuchungen über

das Vorkommen von Herzamyloid durchführte, daß zwischen dem Auftreten perikollagener Amyloidosen und malignen Tumoren ein Zusammenhang besteht. Er fand bei 22 % seiner primären Amyloidosen einen malignen Tumor. Auch bei dem von mir oben beschriebenen Fall lag ein Leberneoplasma vor. Ob dies allerdings ein zufälliges Zusammentreffen ist, kann ich nicht entscheiden. Das Vorkommen von primären Amyloidosen bei Negern in Afrika wurde schon von EDINGTON et al. [34] sowie PEARSON et al. [98] und WRIGHT [136] gesichert und dieser von mir geschilderte Fall kann das Auftreten dieser primären Amyloidose nur bestätigen.

Lokale perikollagene Amyloidosen wurden in 5 Fällen gefunden. Es wurden eine isolierte Nierenamyloidose, 2 isolierte Herzamyloidosen sowie einmal Aortenamyloid und einmal Inselamyloid im Pankreas diagnostiziert. Diese lokalen Amyloidablagerungen konnten in 5,1 % aller untersuchten Autopsien nachgewiesen werden. Sie bilden mit 71,4 % einen erheblichen Anteil an den in Afrika auftretenden Amyloidosefällen.

Die isolierte Nierenamyloidose wurde bei einer ca. 60 Jahre alten Frau gefunden (Sektions-Nr. 1130), die an multiplen Lungenembolien verstarb. Sie litt unter Alterskwashiorkor und Anasarka infolge extremen Eiweißmangels. Nur die Niere zeigte entlang der kollagenen Faserstrukturen Amyloid. Weiterhin lassen einzelne hyalinisierte Glomerula sowie die Media der Arterien Amyloid erkennen. In Glomerulumnähe findet man Rundzellinfiltrate, durch welche amyloidpositive Bindegewebsstränge ziehen. Herz, Darm und Leber enthalten kein Amyloid. Was die Ursache für diese lokale perikollagene Amyloidose der Niere ist, kann nicht geklärt werden. Die Pyelonephritis, an der die Patientin litt, kann als akutes Geschehen mit den Amyloidablagerungen nicht zusammenhängen. WRIGHT [136] fiel auf, daß in Uganda bei der primären atypischen Amyloidose die Niere das häufigst befallene und sogar oft das einzige befallene Organ ist. Höchstwahrscheinlich handelt es sich bei diesen Amyloidablagerungen um sog. Mikrodeposits im Sinne

RAVIDs [103], die er bei 18,4 % der Autopsien fand und denen er keine pathologische Bedeutung zumißt.

Ein isolierter Befall des Herzens wurde in 2 von 7 positiven Amyloidfällen gefunden. Sie bilden 28,5 % aller Amyloidosen. Der eine Patient war 45 Jahre alt (Sektions-Nr. 742) und litt an einer großknotigen Leberzirrhose, chronischen Pneumonie sowie syphilitischen Aortitis. Da bei diesem Patienten außer dem Herz, das perikollagene Amyloidablagerungen erkennen ließ, nur noch ein Haut- sowie Lungenpräparat, die beide kein Amyloid enthielten, zur Untersuchung vorhanden waren, kann eine generalisierte perikollagene Amyloidose nicht sicher ausgeschlossen werden. Die zweite Patientin mit isolierter Herzamyloidose (Sektions-Nr. 1110) war 34 Jahre alt und starb an einer Sepsis durch nicht hämolytische Streptokokken. Das Herz war hypertrophiert und dilatiert und wog 420 gr. Die Klappen waren stark verändert und wiesen auf einen früher abgelaufenen rheumatischen Prozeß hin. Die Amyloidablagerungen waren so gering, daß sie nur polarisationsoptisch erfaßt werden konnten. Auch für diesen Fall trifft die Feststellung von RAVID et al. [103] zu, daß solche geringe lokale Amyloidablagerungen - sog. Mikrodeposits - besonders in den Organen gefunden werden, die am meisten erkrankt sind, wie hier das Herz. Diese Amyloidherde, die nie Ursache dieser Erkrankung sind, sind die Folge eines lokalen pathologischen Prozeßes. Diese lokalen Herzamyloidosen, die nach COELHO und PIMENTEL [25] eine Spielart der primären Amyloidose sind, kommen in Afrika besonders häufig vor und befallen auch schon die jüngeren Altersgruppen. BATTAGLIA [9] berichtet, daß die lokalen Herzamyloidosen in der Welt durchschnittlich 8,8 % aller Amyloidosen ausmachen, während ich für Senegal in 28,5 % aller Amyloidosen isoliertes Herzamyloid nachweisen konnte. Der Anteil der isolierten Herzamyloidosen an den gesamten Autopsien beträgt 2,04 %. Dieser Wert liegt weit über den von HÄLLEN [44] gefundenen Ergebnissen. Er fand für Malmö auch mit Hilfe der Polarisationmikroskopie nur in 7 o/oo aller Autopsien lokale Herz-

amyloidose. Das Vorkommen von Herzamyloidosen, die in schwacher Ausprägung keinerlei Symptome zeigen (LEE et al.[62]) und nur postmortal festgestellt werden können, während ein starker Befall zur therapierefraktären Herzinsuffizienz führt, wurde bei Negern schon von ELIOT et al. [36] sowie JONES und FRAZIER [54] gesichert. BUERGER und BRAUNSTEIN [16] hatten sogar festgestellt, daß Herzamyloid bei Negern häufiger als bei Weißen gefunden wird, und daß die Zahl der lokalen Herzamyloidosen mit steigendem Lebensalter zunimmt. Während KING [59], CHOMETTE et al. [23], POMERANCE [100] und SCHWARTZ [115, 117, 119, 120] das Auftreten lokaler Amyloidablagerungen für eine Erkrankung halten, die ausschließlich das höhere Lebensalter befällt, konnte ich diese von diesen Autoren als "seniles Herzamyloid" bezeichneten Ablagerungen schon bei einer 34jährigen Frau und bei einem 45jährigen Mann nachweisen. Dies zeigt, daß zumindest in Afrika schon jüngere Altersgruppen Herzamyloid aufweisen, wenn man nur mit empfindlichen Methoden danach sucht. POMERANCE [100] hält es für möglich, daß die "senilen Herzamyloidosen genetisch bedingt sind und sich nur bei denen manifestieren, die lange genug leben. Die Manifestation kann allerdings nach seiner Ansicht durch Mangelernährung beschleunigt werden. Da die von mir untersuchten Patienten mit Herzamyloid starke Mangelernährung erkennen ließen, könnte hier vielleicht der Grund für das Auftreten der senilen Amyloidosen in früheren Lebensabschnitten liegen.

Altersamyloid kommt außer im Herzen auch in Gehirn, Pancreas und großen Gefäßen vor (SCHWARTZ [116, 117], CHOMETTE et al. [23], MISSMAHL [92]). So gehört die Aorta zu den häufigst betroffenen Organen. Das Amyloid sitzt vorwiegend in der Media und weist enge Beziehungen zu den kollagenen Fasern und Fibroblasten auf, während die Intima und die Adventitia meistens nicht befallen sind (SCHWARTZ [117], BROCHER [15], MERKEL [79]). Die Amyloidinfiltrate der Aorta sind unabhängig von arteriosklerotischen Veränderungen, aber häufig mit ihnen kombiniert. Auch ich konnte bei einer ca. 60jährigen Frau (Sektions-

Nr. 1193), die an einer Cerebromalacie verstarb, Altersamyloid in der Aorta auffinden. Leber, Niere, Milz und Muskel enthielten kein Amyloid, während das Herz zur Untersuchung nicht zur Verfügung stand. Die Patientin litt an einer Aortensyphilis sowie starker Atheromatose der Aorta. Höchstwahrscheinlich sind diese lokalen Amyloidablagerungen deshalb in der Aorta lokalisiert, weil dieses Organ die stärksten pathologischen Veränderungen aufwies. Die Aortensyphilis kann deshalb nicht als Ursache für diese Amyloidablagerungen angesehen werden, sondern sie spielt nur für die Lokalisation eine Rolle. Die eigentliche Ursache liegt im Alter der Patientin mit der im Alter auftretenden Dysproteinämie und metabolischen Unordnung (HÜSSELMANN [52], SCHWARTZ [120]).

Eine weitere sehr häufig angetroffene Lokalisation für Altersamyloid bilden die Pancreasinseln. In den Langerhans'schen Inseln läßt sich besonders beim Vorliegen eines Altersdiabetes Amyloid nachweisen, während bei juvenilem Diabetes meist kein Amyloid gefunden wird. Schon AHRONHEIM [1] erkannte, daß man bei 64 % aller Diabetiker in den Langerhans'schen Inseln Amyloid nachweisen kann während bei Nichtdiabetikern nur in 10 % Amyloid vorkommt. Auch EHRLICH et al. [35] fand eine Beziehung zwischen Altersdiabetes und Amyloidose. Nach seiner Ansicht haben 49,5 % aller Diabetiker Inselamyloid während diese lokale Amyloidose nach seinen Untersuchungen bei Nichtdiabetikern nur in 3,9 % vorkommt. So sieht auch SCHWARTZ [117, 120] zwischen dem Auftreten der senilen Pancreasamyloidose und dem Altersdiabetes einen Zusammenhang. Durch sehr exakte polarisationsmikroskopische Untersuchungen konnten RAVID et al. [103] sogar bei 90 % aller Diabetiker Inselamyloid nachweisen, während er diese "Mikrodeposits" bei Nichtdiabetikern nur in 1 % fand. Für Afrika lagen bisher keine Untersuchungen über senile Pancreasamyloidose vor. Ich konnte aber bei einer ca. 45 Jahre alten Frau, die im diabetischen Koma verstarb, in einigen Pancreasinseln Amyloidablagerungen nachweisen. Über die Dauer des Diabetes können keine Anga-

ben gemacht werden. Sie soll nach AHRONHEIMs [1] Ansicht auch keinen Einfluß auf das Auftreten oder Fehlen von Inselamyloid haben. Durch den von mir gefundenen Fall von isolierter Inselamyloidose kann bestätigt werden, daß auch diese Form der lokalen Amyloidose in Afrika vorkommt. Wiederum läßt sich erkennen, daß Altersamyloid in den Organen abgelagert wird, die pathologisch vorgeschädigt sind. Eine Inselamyloidose kann nie als Ursache eines Diabetes angesehen werden. Höchstwahrscheinlich machen nicht nachweisbare Veränderungen bei Diabetes mellitus oder bereits im prädiabetischen Stadium die Inseln für Amyloid empfänglich (RAVID et al. [103], AHRONHEIM [1]).

HEILMANN [46] vertritt die Ansicht, daß die Ernährung einen entscheidenden Einfluß auf die Entstehung einer Amyloidose ausübt. Eine proteinreiche, aber lipoid- und vitaminarme Ernährung begünstigt das Entstehen von Amyloid. Bei chronischer Inanition baut der Körper Fett- und Kohlehydratbestände des Organismus ab. Zuletzt wird, um sich am Leben zu halten, körpereigenes Eiweiß eingeschmolzen. Durch parenterale Verarbeitung eines nun artfremden Eiweißes, das als Antigen wirkt, können immunologische Prozeße ablaufen, die eine Amyloidbildung zur Folge haben. Nach der Ansicht von LETTERER [66, 67] schafft ein Verlust an Körpergewicht, der zu fortlaufender Gewebseinschmelzung führt, eine Disposition für die Amyloidentstehung und deshalb glaubt er, daß die Ernährung einen entscheidenden Einfluß auf die Amyloidbildung ausübt. Rassische Unterschiede lehnt er nach tierexperimentellen Ergebnissen als entscheidende Beeinflussung für die Amyloidbildung ab. Rassisch bedingte Amyloidosen sind aber in Israel, Portugal und Uganda bekannt (PRAS [101]). Ebenso lehnen auch STRAUSS [123] und KRÜCKE [61], die sich mit den Entstehungsursachen der Paramyloidose beschäftigten, berufliche oder rassische Einflüsse ab. Sie glauben, daß bei der Entstehung von Paramyloidosen eher genetische und ganz besonders exogene Faktoren, die die Bildung, den Umbau oder Abbau der Eiweißkörper stören, entscheidenden Einfluß ausüben. Sie

halten eine Eiweißstoffwechselstörung, die zu morphologisch faßbaren Veränderungen geführt hat, für die Ursache der Paramyloidose. LETTERER [65] konnte im Tierexperiment ebenfalls nachweisen, daß qualitativ schlechte, insbesonders lipoidarme Ernährung eine Amyloidentstehung begünstigt und durch Cholesterinzusätze und Vitaminzusätze eine Amyloidose verhindert werden kann. Einen wichtigen Faktor für die Amyloidbildung in Afrika spielt sicher auch die Malaria. Durch sie kommt es zu starkem Erythrocytenzerfall und das freiwerdende Eiweiß sowie beim Parasitenzerfall freiwerdende und im RES abgelagerte Malariapigment haben ein Mehrangebot von artfremdem Eiweiß zur Folge. Dieses Mehrangebot von Eiweiß und eine hypothetische Schädigung der an das RES gebundenen Abwehrfunktionen durch schlechte Ernährung soll zu einem Freiwerden von Eiweißspaltprodukten und zur Erschöpfung des RES und somit zur Amyloidbildung führen (PETRIDES [99]). Ob das Vorkommen der Malaria für die Bewohner von Senegal einen Einfluß auf die Amyloidentstehung ausüben kann, kann ich nicht feststellen, denn bei sämtlichen von mir gefundenen Patienten mit Amyloidose war keine Malaria nachgewiesen worden.

Nicht nur die Ernährung, die nach HÄRTTER [45] den entscheidensten Einfluß auf die Amyloidentstehung ausübt, ist für die Amyloidose von Bedeutung. SCHNEIDER [112] überprüfte das Bluteiweißbild im Amyloidexperiment und fand, daß Tiere mit höherem Ausgangsglobulinwert eher zur Amyloidbildung neigen als Tiere mit normalem Globulin. Die Amyloidbildung trat auch bei Tieren mit schlechtem Allgemeinzustand früher auf als bei Tieren mit gutem Allgemeinzustand. Überträgt man diese Ergebnisse auf die menschliche Amyloidose, so kann man das gehäufte Auftreten der Amyloidosen in Senegal mit dem bei allen Patienten mit Amyloidose gefundenen schlechten Allgemeinzustand in Verbindung bringen, und damit auch das Auftreten in jüngeren Lebensjahren erklären. Ein Zerfall von körpereigenem Eiweiß hat nach der Meinung von LETTERER [63, 71] keinen Einfluß auf die Amyloidentstehung. Er hält eine Hyperglobulinose, d. h. eine vermehrte Abgabe

von Globulinen aus der Zelle ins Blut und eine quantitativ und qualitativ gewandelte Globulinproduktion für die primäre Grundlage für die Amyloidbildung.

ASSHAUER [4], HOLEMANS und MARTIN [50], sowie CHARMOT et al. [22] wiesen eine Verschiebung der Blut- Eiweiß-Körper bei Afrikanern gegenüber Europäern nach. Genetische Faktoren haben zu einer vermehrten Gammaglobulinproduktion geführt, meist sind dabei die Albumine vermindert. Dieser Zustand, der durch verschiedene Umwelteinflüsse wie z. B. die Malaria noch beschleunigt werden kann, prägt sich mit zunehmendem Lebensalter immer deutlicher aus. CHARMOT et al. [22] geben in der folgenden Tabelle Vergleichswerte zwischen Serumeiweißwerten von Europäern und Afrikanern aus DAKAR (SENEGAL) an:

	Afrikaner	Europäer
Gesamteiweiß	8,5 gr%	7,9 gr%
Albumine	42,4 %	58,3 %
Gammaglobuline	28,2 %	16,5 %

Die Malaria spielt aber keine sehr entscheidende Rolle, denn auch in Gegenden wo keine Malaria auftritt, wird dieser erhöhte Gammaglobulinspiegel gefunden, was also eher auf genetische Faktoren schließen läßt. Die Ernährung soll nach seinen Ansichten nur den Albuminspiegel beeinflussen können, denn besser ernährte Personen haben einen höheren Albuminspiegel, während der Globulinspiegel nicht beeinflußt wird. (ASSHAUER [4]).

WRIGHT [136] konnte auch bei sämtlichen primären Amyloidosen, die er in Uganda sehr häufig und schon in jüngeren Jahren antraf, eine Hyperglobulinämie nachweisen. Er glaubt, daß diese primären perikollagenen Amyloidosen, die 65 % seiner gefundenen Amyloidosen ausmachten, ebenso wie die Hyperglobulinämie genetisch bedingt sind. Ebenso

könnte auch für das vermehrte Auftreten der perikollagenen Amyloidosen in DAKAR (SENEGAL) ein genetischer Faktor entscheidend sein, da, wie ja bereits ASSHAUER [4] geschildert hat, auch für die Hyperglobulinämie genetische Momente verantwortlich gemacht werden können.

Eine Dysproteinämie mit extremer Albuminverminderung und starker Globulinvermehrung war in all den Fällen, in denen die Serumeiweißwerte bekannt waren, ersichtlich. Der Albumin-Globulin-Quotient, der für Europäer etwa 1,5 und für gesunde Afrikaner nach Angaben von CHARMOT et al. [22] 1,4 beträgt, betrug bei einer Patientin mit isolierter Herzamyloidose 0,32 (Albumin = 1,7 gr%, Globuline 5,3 gr%). Die Patientin mit isolierter Nierenamyloidose hatte 1,45 gr% Albumine und 2,95 gr% Globuline und somit einen Albumin-Globulin-Quotienten von 0,49. Auch die Patientin, die seniles Aortenamyloid aufwies, hatte nur 2,6 gr% Albumine bei einem Globulingehalt von 4,4 gr% und einem Albumin-Globulin-Quotienten von 0,59. Bei dem Sektionsfall mit perireticulärer Amyloidose konnte ich nur aus dem Sektionsprotokoll entnehmen, daß eine Dysproteinämie vorlag und bei den übrigen Fällen waren keine Angaben über die Serum-Eiweiß-Verhältnisse vorhanden. Früher brachte man die Amyloidbildung in enge Verbindung mit einer gesteigerten Gamma-Globulin-Produktion. Heute wird Amyloid nicht mehr als ein aus dem Bluteiweiß niedergeschlagener Körper angesehen. Es ist eine am Ort der Ablagerung von mesenchymalen Zellen gebildete Substanz (MISSMAHL [93]). Der Amyloidbildung liegt eine Synthesestörung der Bindegewebszelle zugrunde. Wir können die Amyloidbildung als eine mesenchymale Zellreaktion ansehen. Nach den Untersuchungen von COHEN et al. [30] präsentiert Amyloid ein ungewöhnliches Bindegewebsprotein, das unter speziellen Umständen durch Zellen, die im ganzen Körper vorkommen, gebildet wird. Es besteht eine morphologische Beziehung zwischen dem RES und Amyloid sowie eine RES-Hyperaktivität während der Amyloidbildung (COHEN et al. [26, 27]). Die augenblicklichen elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen, daß

Amyloidfibrillen durch die Endothelzellen der roten Pulpa in der Milz gebildet werden, also eine direkte zelluläre Produktion der Endothelzellen darstellen (COHEN et al. [28, 30]). KENNEDY [58] fand aufgrund von Studien mit 35-S-Methionin und 14-C-Glyzin, daß ein Glycoprotein, das aus der Plasmazelle stammt, mit einer Sulfatkomponente, die aus der Endothelzelle stammt, zusammen Amyloid bildet. Da bei einem Teil der Fälle von Amyloidose nicht nur Bindegewebszellen sondern auch serumeiweißproduzierende Plasmazellen reagieren, kann bei generalisierter Amyloidose gleichzeitig eine Erhöhung der Gamma-Globuline vorhanden sein. Diese Serumeiweißkörper sind aber nicht Bestandteil der Amyloidsubstanz, sondern nur an diese adsorbiert, da die reinen Amyloidfibrillen kein Gamma-Globulin enthalten (CATHCART [20, 21], COHEN [29], CALKINS et al. [19]).

So kann auch die bei den Afrikanern erhöhte Gamma-Globulin-Bildung nicht für die Ursache der vermehrten Amyloidbildung angesehen werden. Die erhöhte Globulinbildung ist wahrscheinlich genetisch bedingt (ASSHAUER [4]) und ebenso können für das Auftreten von Amyloiderkrankungen unabhängig von der Dysproteinämie genetische Faktoren, wie dies WRIGHT [136] schon vermutete, die zu einer Synthesestörung der Mesenchymzelle führen, eine Rolle spielen.

ZUSAMMENFASSUNG

Um zu klären, ob Amyloidablagerungen auch unter Eingeborenen in Afrika vorkommen, wurden die Organe von 98 Patienten, die in der medizinischen Universitätsklinik in DAKAR (SENEGAL) verstarben, mit Hilfe der Polarisationsmikroskopie untersucht. Dabei konnte für DAKAR eine Amyloidosehäufigkeit von 7,15 % festgestellt werden, die weit über den Ergebnissen von europäischen Untersuchungen lag. Ebenfalls konnte das Auftreten von generalisierten Amyloidosen unter Negern bestätigt werden. Das Durchschnittsalter für Amyloiderkrankungen lag bei Negern niederer als bei Europäern.

Bemerkenswert hoch ist die hohe Anzahl von perikollagenen Amyloidablagerungen. 6,1 % aller untersuchten Patienten zeigten Amyloidablagerungen entlang der kollagenen Fasern. In Afrika scheinen die perikollagenen Amyloidablagerungen häufiger als die perireticulären Amyloidosen aufzutreten, denn ich konnte in 86 % aller Amyloidosen das Amyloid entlang der kollagenen Fasern nachweisen. Dieser hohe Anteil an perikollagenen Amyloidosen beruht sicher nur z. T. auf der sehr exakten polarisationsoptischen Nachweismethode, die schon sehr feine Amyloidablagerungen, die im Hellfeld meist übersehen werden, erkennen läßt. Sicher kann man annehmen, daß die perikollagenen Amyloidosen in Afrika tatsächlich häufiger vorkommen.

Auch das vermehrte Auftreten von isolierten Herzamyloidosen konnte bei den Eingeborenen nachgewiesen werden. Ebenso treten lokale Amyloidablagerungen in Niere, Pancreasinseln und Aorta auf und zwar findet man diese sog. "Mikrodeposits" auch hier stets in den Organen, die pathologisch vorgeschädigt sind. Die lokalen Amyloidablagerungen, die in 5,1 % aller untersuchten Autopsien nachgewiesen werden konnten, treten bei Afrikanern ebenfalls schon in jüngeren Jahren als bei Europäern auf.

Für die hohe Anzahl von Amyloiderkrankungen kann man sicher genetische Faktoren verantwortlich machen, die zu einer Synthesestörung der Mesenchymzelle führen, denn der Amyloidbildung liegt ja eine Störung der zellulären Reaktion zugrunde. Die Ernährung hat nur auf das zeitlich verfrühte Auftreten der Amyloiderkrankungen einen Einfluß.

Literaturverzeichnis

1.) Ahronheim J. H.: The nature of the hyaline material in the pancreatic islands in diabetes mellitus
Amer. Journ. Pathol. 19, 873 - 882. (1943)

2.) Andrade C.: A peculiar form of peripheral neuropathy
Brain 75, 408 - 427. (1952)

3.) Askanazy M.: Über knotenförmige lokale Amyloidbildung in der Darmmuskulatur
Verh. Dtsch. Gesellsch. Pathol. 7, 32. (1904)
zitiert bei Mills [214])

4.) Asshauer E.: Das Verhalten der Serumeiweißkörper bei Afrikanern
Med. Klinik 61, 130 - 134. (1966)

5.) Auerbach O.; Stemmermann M. G.: Renal amyloidosis
Arch. Int. Med. 74, 244 - 253. (1944)

6.) Azzopardi I. G., Lehner T.: Systemic amyloidosis and malignant disease
Journ. of clinical Pathology 19, 539 - 548. (1966)

7.) Battaglia S.: Zur Amyloidgenese
Klin. Wschr. 39, 795 - 798. (1961)

8.) Battaglia S.: Elektronenoptische Untersuchungen am Leberamyloid der Maus
Beitrag pathol. Anat. 126, 300 - 320. (1962)

9.) Battaglia S.: Results of a Statistical Investigation on Amyloidosis
Pathol. Microbiol. 27, 792 - 808 (1964)

10.) Beneke R., Bönning F.: Ein Fall von lokaler Amyloidose des Herzens
Beitrag path. Anat. 44, 362 - 385. (1908)

11.) Beneke R.: Über lokale Amyloidose des Herzens
Zbl. Path. 33, 240 - 241. (1922)

12.) Bennhold H.: Über die Ausscheidung intravenös einverleibter Farbstoffe bei Amyloidkranken
Verh. Dtsch. Ges. inn. Med. 34, 313 - 315. (1922)

13.) Bennhold H.: Eine spezifische Amyloidfärbung mit Kongorot
Münchn. Med. Wschr. 44, 1537 - 1538. (1922)

14.) Blum A.: Survey of amyloidosis in Israel
Proceedings of the Tel-Hashomer Hospital
1, 1 - 3. (1962)

15.) Brocher J. E. W.: Beitrag zur Kenntnis genetisch ungewöhnlicher Herzinsuffizienz und atypischer Mediaamyloidose
Klin. Wochenschr. 10, 1723 - 1726. (1931)

16.) Buerger L., Braunstein H.: Senile cardiac amyloidosis
Amer. Journ. Med. 28, 357 - 367. (1960)

17.) Caesar R.: Die Feinstruktur von Milz und Leber bei experimenteller Amyloidose
Zeitschr. Zellforsch. 52, 653 - 673. (1960)

18.) Caesar R.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen am menschlichen Amyloid bei verschiedenen Grundkrankheiten
Pathol. et Microbiol. 24, 387 - 396. (1961)

19.) Calkins E., Cohen A. S., Gitlin D.: Immunchemical determinations of Gammaglobulin content of amyloid.
Fed. Proc. 17, 431. (1958)

20.) Cathcart E. S., Comerford F. R., Cohen A. S.: Immunologic properties of solubilized amyloid fibrils
New Eng. Journ. Med. 273, 143 - 146. (1965)

21.) Cathcart E. S., Cohen A. S.: The Relation between isolated Human Amyloid Fibrils and Human Gamma-Globulin and its subunits
Journ. of Immunology 96, 239 - 244. (1966)

22.) Charmot G., Linhard P., Giudicelli P., Trapet P.: Interêt clinique des perturbations de l'équilibre protidique en Pathologie tropicale
Medecine tropical (Marseille) 13, 961 - 976. (1953)

23.) Chomette G., Pinaudeau Y., Ganter P., Brochériou Cl.: Note à propos de l'amyloidose cardiaque du Vieillard
Pathol. et Microbiol.: 27, 872 - 877. (1964)

24.) Coelho E., Pimentel I. C.: Cardiac Involvement in a Peculier Form of Paramyloidosis
Amer. Journ. Cardiology 8, 624 - 632. (1961)

25.) Coelho E., Pimentel J. C.: Die primäre Amyloidose des Herzens
Ciba-Symposium 10, 2 - 12. (1962)

26.) Cohen A. S., Calkins E.: Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origin
Nature (London) 183, 1202 - 1203. (1959)

27.) Cohen A. S., Calkins E.: A study of the Finestructure of the Kidney in casein-induced amyloidosis in rabbits
Journ. exp. Med. 112, 479 - 490. (1960)

28.) Cohen A. S., Frensdorff A., Lamprecht S., Calkins E.: A study of the Fine structure of the Amyloid associated with Familial Mediterranean Fever
Amer. Journ. Pathol. 41, 567 - 578. (1962)

29.) Cohen A. S.: International Review of Experimental-Pathology.
Editet by G. W. Richter and M. A. Epstein
Vol IV, Academic Press. Inc. New York 1965

30.) Cohen A. S., Gross E., Shirahama T.: The light and Electron Microscopic Autoradiographic Demonstration of lokal Amyloid Formation in Spleen Explants
Amer. Journ. Path. 47, 1079 - 1111. (1965)

31.) Delank H.-W., Koch G., Könn G., Missmahl H.-P., Suwelack K.: Familiäre Amyloid-Polyneuropathie Typus Wohlwill-Corino Andrade
Ärztl. Forschung 19, 401 - 416. (1965)

32.) Divry P.: Etude histochimique des Plaques séniles
Journ. belge neurol. et psychiatr. 27, 643 - 657. (1927)

33.) Dahlin D. C.: Classification and General Aspects of Amyloidosis
Med. Clin. N. Amer. 34, 1107 - 1111. (1950)

34.) Edington G. M., Mainwaring A. R.: Amyloidosis in Western Nigeria
Pathol. et Microbiol. 27, 841 - 847. (1964)

35.) Ehrlich J. C., Ratner J. M.: Amyloidosis of the islets of Langerhans. A restudy of islet hyalin in diabetic and nondiabetic individuals
Amer. Journ. Pathol. 38, 49 - 59. (1961)

36.) Eliot R. S., Mc. Gee H. J., Blount G. S.: Cardiac amyloidosis
Circulation 23, 613 - 622. (1961)

37.) Frederiksen T., Gotzsche H., Harboe H., Kiaer N., Mellengard K.: Familial Primary Amyloidosis with severe amyloid heart disease
Amer. Journ. Med. 33, 328 - 348. (1962)

38.) Friedreich N., Kékulé A.: Zur Amyloidfrage
Virch. Pathol. Anat. 16, 50 - 65. (1859)

39.) Gafni J., Sohar E.: Rectal Biopsy for the Diagnosis of Amyloidosis
Amer. Journ. Med. Sci. 240, 332 - 336. (1960)

40.) Gafni J., Sohar E.: A survey of Amyloidosis in Israel
Proc. of the Tel-Hashomer Hospital 1, 1 - 3. (1962)

41.) Gafni J., Missmahl H. P., Heller H., Sohar E.: The Basis of a New Classification of Amyloidosis
Proc. Tel-Hashomer Hospital 1, 73 - 76. (1962)

42.) Gellerstedt N.: Die elektive, insuläre (Para-) Amyloidose der Bauchspeicheldrüse. Zugleich Beitrag zur Pathol. Anatomie 101, 1 - 13. (1938)

43.) Goldberg S.: Primary amyloidosis, report of case and review of Literature
South African Med. Journ. 24, 801. (1950)

44.) Hällén J., Rudin R.: Peri-Collagenous Amyloidosis
Act. Med. Scand. 179, 483 - 499. (1966)

45.) Härtter W.: Statistische Untersuchungen über Häufigkeit und Geschlechtsverteilung der Amyloidose
Dt. med. Wochenschr. 74, 1359 - 1362. (1949)

46.) Heilmann P.: Über Amyloidose bei chronischer Inanition
Virch. Arch. pathol. Anat. 315, 204 - 208. (1948)

47.) Heller H., Sohar E., Gafni J., Heller J.: Amyloidosis in familial mediterranean fever. An independent genetically determined character
Arch. Intern. Med. 107, 539 - 550. (1961)

48.) Heller H., Missmahl H. P., Sohar E., Gafni J.: Amyloidosis: Its differentiation into perireticulin and pericollagen types
Journ. Pathol. Bacteriol. 88, 15 - 34. (1964)

49.) Herzog E.: Das Problem der Amyloidose in Chile
Zbl. allg. Pathol. 84, 99 - 105. (1948)

50.) Holemans K., Martin H.: Etude des protéines serigues chez les indigènes du Kwango
Annales de la Société belge de médecine tropicale 33, 675 - 679. (1953)

51.) Horta J., da Silva: Pathologische Anatomie der portugiesischen Paramyloidosefälle mit besonderer Bevorzugung des peripheren Nervensystems
Gazeta Medica portuguese 9, 678 - 699. (1956)

52.) Hüsselmann H.: Beitrag zum Amyloidproblem auf Grund von Untersuchungen am menschlichen Herzen
Virchows Arch. pathol. Anat. 327, 607 - 628. (1955)

53.) Jacobi M., Grayzel H.: Generalized secondary amyloidosis: Clinico-pathological study of 84 cases
J. Mount Sinai Hosp. 12, 339 - 363. (1945)

54.) Jones R. S., Frazier D. B.: Primary cardiovasc. amyloidosis. Its clinical manifest. pathology and histogenesis
Arch. Path. 50, 366 - 384. (1950)

55.) Jürgens R.: Eine neue Reaktion auf Amyloidkörper
Virch. Arch. Pathol. Anat. 65, 189 - 195. (1875)

56.) Kalbfleisch H. H.: Zur Kenntnis der Herzamyloidose
Frankf. Zschr. Path. 54, 319. (1940)

57.) Kann G.: Ein Fall von isolierter Amyloidose des Herzens
Virch. Arch. Path. Anat. 237, 22 - 31. (1922)

58.) Kennedy J. S.: Sulfur - 35 in experimental amyloidosis
Journ. Path. et Bact. 83, 165 - 181. (1962)

59.) King L. S.: Atypical amyloid disease. with observations on a new silver stain for amyloid
Amer. Journ. Pathol. 24, 1095 - 1115. (1948)

60.) Kooiman P.: The constitution of the Amyloid from seeds of Annona Muricata L.
Phytochemistry 6, 1665 - 1673. (1967)

61.) Krücke W.: Die Paramyloidose
Erg. innerer Medizin und Kinderheilkunde 11, 299 - 378. (1959)

62.) Lee H. Y., Kaufmann W.: Cardiac amyloidosis in the age
Arch. Path. 64, 494 - 500. (1957)

63.) Letterer E.: Studien über Art und Entstehung des Amyloids
Beitrag path. Anat. 75, 486 - 588. (1926)

64.) Letterer E.: Ein Beitrag zur experimentellen Amyloidforschung
Verh. Dt. Ges. Path. 20. Tagg. 1925

65.) Letterer E.: Neue Untersuchungen über die Entstehung des Amyloids
Virchows Arch. path. Anat. 293, 34 - 72 (1934)

66.) Letterer E.: Untersuchungen über den Einfluß verschiedenartiger Ernährung auf die experimentelle Amyloidose. Zugleich ein Beitrag zur Frage der Antikörperbildung in Abhängigkeit von der Ernährung
Virchows Arch. path. Anat. 317, 1 - 25. (1949)

67.) Letterer E.: Die Amyloidose im Lichte neuer Forschungsmethoden
Dtsch. med. Wochenschr. 75, 15 - 19. (1950)

68.) Letterer E., Schneider G.: Die Bedeutung des Bluteiweißbildes bei der Amyloidkrankheit
Plasma 1, 263 - 276. (1953)

69.) Letterer E.: Über gewebliche und humorale Störungen des Eiweiß-Stoffwechsels
4. Franz Vollhard-Gedächtnisvorlesung,
Karl Schattauer-Verlag Stuttgart (1958)

70.) Letterer E.: Lehrbuch für allgemeine Pathologie
Seite 230 ff.
Stuttgart 1959

71.) Letterer E.: Zur Problematik der Amyloidose
Pathol. et Microbiol. 27, 782 - 791. (1964)

72.) Letterer E.: Fortschritte der Amyloidforschung. Zur Ätiologie und formalen Pathogenese der Amyloidose
Nova Acta Leopoldina 31, 11 - 22. (1966)

73.) Lindsay S.: The Heart in primary systemic Amyloidosis
Amer. Heart Journ. 32, 419 - 437. (1946)

74.) Loeschke H.: Vorstellungen über das Wesen von Hyalin und Amyloid auf Grund von serologischen Versuchen
Beitrag pathol. Anat. 77, 231 - 239. (1927)

75.) Lubarsch O.: Hyaline und amyloide Degeneration: Zur Frage der experimentellen Erzeugung von Amyloid
Erg. allg. Path. path. Anat. 4, 449 - 460. (1897)

76.) Lubarsch O.: Zur Kenntnis ungewöhnlicher Amyloidablagerungen
Virchows Arch. Path. Anat. 271, 867 - 889. (1929)

77.) Magnus-Levy A.: Multiple Myeloma
Act. med. scand. 95, 217, (1938)

78.) Matthews W. H.: Primary Systemic Amyloidosis
Amer. Journ. Med. Sci. 228, 317 - 333. (1954)

79.) Merkel H.: Atypische Amyloidose insbesondere des Herzens und der Gefäße
Dtsch. med. Rundschau 3, 1068 - 1073. (1949)

80.) Meyer O., Wolff E.: Zur Amyloidosefrage
Med. Klinik XV 23, 559. (1919)

81.) Mills J. A.: Connective Tissue disease associeted with malignant neoplastic disease
Journ. chron. diseases 16, 797 - 811. (1963)

82.) Missmahl H. P., Hartwig M.: Polarisationsoptische Untersuchungen an der Amyloidsubstanz
Virchows Arch. pathol. Anat. 324, 489 - 508. (1953)

83.) Missmahl H. P.: Die im Amyloid vorkommende Doppelbrechung
Acta Anat. (Basel) 25, 73 - 77. (1955)

84.) Missmahl H. P.: Polarisationsoptischer Beitrag zur Kongorotfärbung des Amyloids
Zeitschr. wiss. Mikroskopie 63, 133 - 139. (1957)

85.) Missmahl H. P.: Welche Beziehungen bestehen zwischen den verschiedenen Formen der Amyloidose und den Bindegewebsfasern?
Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 65. Kongreß München 1959, Seite 439 - 442

86.) Missmahl H. P.: Rektumbiopsie zum Nachweis der Amyloidose
Dtsch. med. Wochenschr. 88, 1783 - 1785. (1963)

87.) Missmahl H. P., Gafni J., Heller H.: Peri-collagen amyloid deposition
Harefuah 64, 223 - 225. (1963)

88.) Missmahl H. P.: Einfache Prüfung der Optik des Polarisationsmikroskopes auf Spannungsdoppelbrechung
Zeitschr. wiss. Mikroskopie 66, 2. (1964)

89.) Missmahl H. P.: Diagnose einer primären perikollagenen Amyloidose mit Hilfe der Rektumbiopsie
Dtsch. med. Wschr. 89, 122 - 124. (1964)

90.) Missmahl H. P., Gafni J.: Peri-collagen and perireticular amyloidosis, their differentiation by polarization Microscopy
Pathol. et Microbiol. 27, 826 - 832. (1964)

91.) Missmahl H. P.: Klinik und Diagnostik der verschiedenen Amyloidosen
Münchner med. Wochenschr. 107, 846 - 850. (1965)

92.) Missmahl H. P.: Amyloid -- lokale Amyloidablagerung - generalisierte Amyloidosen
Materia medica Nordmark XX/4, 173 - 181. (1968)

93.) Missmahl H. P.: Amyloidose bei chronisch rheumatischen Erkrankungen
74. Tgg. der Dt. Gesellschaft f. innere Medizin
Wiesbaden 1968

94.) Muckle Th. J. and Wells M.: Urticaria, Deafness and Amyloidosis: A new heredo-familial syndrome
Quart. Journ. Med. 122, 235 - 248. (1962)

95.) Muir C. S., Thomas M. A.: Geographical Pathology of Amyloidosis in Singapore
Pathol. et Microbiol. 27, 848 - 849. (1964)

96.) Nakagawa S.: Pathology of Amyloidosis. Polarisation microscopic investigation of Amyloidosis in Japan
Acta Path. Jap. 15, 81 - 91. (1965)

97.) Ostertag B.: Demonstration einer eigenartigen familiären "Paramyloidose"
Zbl. Path. 56, 253 - 254. (1932)

98.) Pearson B., Rice M. M., Dickens K. L.: Primary systemic amyloidosis. Report of two cases in negroes, with special reference to certain histologic criteria for diagnosis
Arch. Path. 32, 1 - 10. (1941)

99.) Petrides A. S.: Amyloidose und Malaria.
Zschr. Ges. inn. Med. 2, 754 - 761. (1947)

100.) Pomerance A.: Senile cardiac amyloidosis
Brit. Heart Journ. 27, 711 - 718 (1965)

101.) Pras M.: Frequency of secondary amyloidosis in hospital patients in Malawi
Israel Journ. medic. Sciences 2, 101 - 103. (1966)

102.) Raper A. B.: Nephritis and allied lesions in Central Africans. A contribution from autopsy work.
East Afr. med. Journ. 30, 49 - 58. (1953)

103.) Ravid M., Gafni J., Sohar E., Missmahl H. P.: Incidence and origin of non systemic microdeposits of amyloid
Journ. clin. Path. 20, 15 - 20. (1967)

104.) Reimann H. A., Koucky R. F., Eklund C. M.: Primary amyloidosis limited to tissue of mesodermal origin
Amer. Journ. Path. 11, 977. (1935)

105.) Rix E., Ehrhardt L.: Die Tuberkulose der Neger und Nordafrikaner. Eine patho-morphologische Studie Virchows Arch. path. Anat. 312, 230 - 251. (1944)

106.) Rokitansky C.: Handbuch der patholog. Anatomie Vol 3, Wien 1842 Braunmüller und Seidel Seiten 311, 384, 417/18, 424

107.) Romhanyi G.: Zur Frage der submikroskopischen Struktur des Amyloids. Zbl. allg. Pathol. pathol Anat. 95, 130 - 138 (1956)

108.) Rosenblatt M. B.: Amyloidosis and Amyloid Nephrosis Amer. Journ. Med. Sci. 186, 558. (1933)

109.) Roth H.: Über Fragen der statistischen Häufigkeit der allgemeinen Amyloidose Dtsch. Ztschr. Verdauungs- und Stoffwechsel-krankheiten 13, 148 - 160. (1953)

110.) Rukavina J., Block W. D., Curtis A. S.: Familial primary systemic amyloidosis. An experimental, genetic and clinical study Journ. Invest. Dermat. 27, 111 - 131. (1956)

111.) Schmidt M. B.: Referat über Amyloid Verh. Dtsch. Ges. Path. 7, 2 - 18. (1904)

112.) Schneider G.: Das Bluteiweißbild bei experimenteller Amyloidose Virch. Arch. 317, 26 - 33. (1949)

113.) Schneider G.: Über die Pathogenese der Amyloidose. Immunologische, histochemische und morphologische Untersuchungen
Ergebn. allg. Path. u. pathol. Anat. 44, 1 - 102. (1964)

114.) Schrank H.: Über Amyloiddegeneration der Leber während der Nachkriegsjahre
Münchn. med. Wochenschr. 70, 1227. (1923)

115.) Schwartz Ph., Kurucz J., Kurucz A.: Über Amyloidose in senilen und praesenilen Zuständen
Med. Welt 32, 1809 - 1810. (1965)

116.) Schwartz Ph.: Senile Cerebral, Pancreatic Insular
= and Cardiac Amyloidosis
117.) Transact. N. Y. Acad. Scs. Ser. II, 27, 393 - 413 (1965)

118.) Schwartz Ph., Kurucz J., Kurucz A.: Fluorescence microscopy demonstration of cerebro-vascular and pancreatic insular amyloid in presenil and senile states
Journ. Amer. Geriatric. Soc. 13, 199 - 205. (1965)

119.) Schwartz Ph., Kurucz J.: Amyloid deposits in the hearts of aged persons
Journ. Amer. Geriatr. Soc. 13, 718 - 722. (1965)

120.) Schwartz Ph.: New aspects of presenile and senile Deterioration a new Triad: Cerebral, cardiovascular and pancreatic insular amyloidosis of the aged. Exhibition of the 19th Clinical Convent of the American Medical Association Philadelphia Novembre 1965

121.) Soyka J.: Über amyloide Degeneration
Prager med. Wochenschr. 1, 165 - 171. (1876)

122.) Steinhaus F.: Über eine seltene Form von Amyloid- und Hyalininfiltration am Zirkulations- und Digestionsapparat.
Zschr. klin. Med. 45, 375 - 384. (1902)

123.) Strauss A.: Über Paramyloidose
Virchows Archiv path. Anat. 291, 219 - 236. (1933)

124.) Symmers W. St. C.: Primary Amyloidosis: A Review
Journ. Clin. Path. 9, 187 - 211. (1956)

125.) Terbrüggen A.: Zwei Grundformen der allgemeinen Amyloidose mit besonderer Berücksichtigung der Amyloidniere und Nephrose
Virchows Arch. path. Anat. 315, 250 - 308. (1948)

126.) Trieger N., Cohen A. S., Calkins E.: Gingival biopsy as a diagnostic aid in amyloid disease
Arch. oral Biol 1, 187 - 192. (1959)

127.) Virchow R.: Über eine im Gehirn und Rückenmark des Menschen aufgefundene Substanz mit der chemischen Reaktion der Cellulose
Virchows Arch. path. Anat. 6, 135 - 138. (1854)

128.) Virchow R.: Weitere Mitteilungen über das Vorkommen der pflanzlichen Cellulose beim Menschen
Virchows Arch. path. Anat. 6, 268 - 271. (1854)

129.) Virchow R.: Zur Zellulose-Frage
Virchows Arch. path. Anat. 6, 416 - 426. (1855)

130.) Virchow R.: Zur Zellulosefrage
Virchows Arch. path. Anat. 8, 140 - 144. (1855)

131.) Virchow R.: Über den Gang der amyloiden Degeneration
Virchows Arch. path. Anat. 8, 364 - 368. (1855)

132.) Virchow R.: Die Cellularpathologie in ihrer Begründung auf physiologische und pathologische Gewebelehre
4. Auflage Berlin 1871, Seite 432 - 451

133.) Vogel Th., Schleiden M. J.:
Pogg. Ann. Phys. Chem. 46, 327. (1839)
zitiert bei Kooiman P. 60.)

134.) Wild C.: Beitrag zur Kenntnis der amyloiden und der hyalinen Degeneration des Bindegewebes
Beitrag path. Anat. 1, 175 - 199. (1886)

135.) Wohlwill F.: Formes atipicas da amiloidose
Amatus Lusitanus I. 373. (1942)

136.) Wright D. H.: Primary Amyloidosis and Renal Vein Thrombosis with a Review of Amyloidosis in Uganda Africans
East African Medical Journ. 38, 441 - 448. (1961)

137.) Ziegler L.: Ein Beitrag zum klinischen Bild der perireticulären Amyloidose
Dissertation Tübingen 1967

Lebenslauf

Am 20. Dezember 1941 wurde ich, Carola Länge, als einziges Kind des Bankobersekretärs a. D. Gottlob Länge und seiner Ehefrau Margarethe, geb. Herold, in Lörrach geboren. Von 1948 bis 1952 besuchte ich die Volksschule in Böhringen (Kreis Münsingen) und Lahr, anschließend das dortige Gymnasium. 1958 wechselte ich in das Isolde-Kurz-Gymnasium nach Reutlingen über, an dem ich im Frühjahr 1961 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommersemester 1961 begann ich mit dem Medizinstudium. Meine gesamten vorklinischen und klinischen Semester studierte ich an der Universität Tübingen, an der ich im Februar 1968 das medizinische Staatsexamen ablegte. Von September 1968 bis Juni 1969 arbeitete ich als Medizinalassistentin auf der chirurgischen Abteilung und von Juli 1969 bis Dezember 1969 auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Waiblingen. Auch nach Erlangung der Approbation am 1. 1. 1970 bin ich weiterhin auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses in Waiblingen tätig.